# Farmacia Volumen 37. Número 6. Noviembre-Diciembre 2013 HOSPITALARIA

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

Versión completa de la revista en www.sefh.es y www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com

## **Editorial**

431 Grupo ETHOS de la SEFH o la importancia del ethos profesional en el ejercicio del farmacéutico de hospital E. Soler Company

## **Originales**

- Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquina<mark>sa en leuce</mark>mia mieloide cr<mark>ónica</mark> V. González Rosa, F. Gutiérrez Nicolás, R. Gavira Moreno, M.ª M. Viña Romero, M.ª T. Moreno Carvajal y R. Gázquez Pérez
- Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico
  N. Riva, P. Cáceres Guido, M. Rousseau, M. Dip, M. Monteverde, O. Imvetarza, G. Mato y P. Schaiquevich
- 450 Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura M. Gaspar Carreño, C. Gavião Prado, F. Torrico Martín, J. F. Márquez Peiró, F. Navarro Ferrer y V. Tudela Ortells
- Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos
  - M. J. Otero López, T. Bermejo Vi<mark>cedo, A. M. Moreno</mark> Gómez, M. A. Aparicio Fernández, L. Palomo Cobos y Grupo de Tra<mark>bajo TECNO de la SEF</mark>H
- 482 Calidad ética y metodológica de <mark>los estudios posauto</mark>rización de tipo obse<mark>rvacion</mark>al promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria

  D. González Bermejo, M.ª P. Vicente Sánchez, C. Pozuelo González, D. Macías Saint-Gerons, V. Greciano Greciano y C. de la Fuente Honrubia
- 489 Seguridad en la práctica clínica de <mark>la triple terapia con telaprevir en la hepati</mark>tis C crónica C. Sangrador Pelluz, F. J. Maiques Llácer y E. Soler Company
- Hemofilia A adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis C que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab
   M. A. Fernández de Palencia Espinosa, V. Arocas Casañ, B. Garrido Corro y A. de la Rubia Nieto
- Mejora del conocimiento sobre reacc<mark>iones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos:</mark> β-lactámicos y AINEs
  - l. Sánchez-Quiles, M.ª D. Nájera-Pérez, M. Á. Calleja-Hernández, F. Martínez-Martínez, J. Belchi-Hernández y M. Canteras

## Comunicación breve

510 Prescripción electrónica de Atención Primaria, ¿una herramienta fiable para conciliar medicación al ingreso hospitalario?

A. Martín González y C. Abajo del Álamo

## **Artículos especiales**

- 514 Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación F. Becerril Moreno, E. Bustamante Munguira, J. A. García Verdejo, E. Bartual Lobato, M. Ros Martínez y P. Merino de Cós
- 521 Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo
  A. Navarro Ruiz, C. Crespo Diz, J. L. Poveda Andrés y A. Cebollero de Torre
- 530 Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España M.ª P. Vicente Sánchez, D. González Bermejo, D. Macías Saint-Gerons y C. de la Fuente Honrubia

## **Revisiones**

- Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros fa<mark>rmacocinéticos/farmacodinámicos</mark> en infecciones por *Staphylococcus aureus*J. M.ª Gutiérrez Urbón, P. Linares Mondéjar y I. Martin Herranz
- 539 Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada

  D. Franco, Y. Henao, M. Monsalve, F. Gutiérrez, J. Hincapie y P. Amariles

## **Cartas al Director**

- 558 Posible inducción a error en la dilución de noradrenalina P. Taberner Bonastre, S. García Muñoz, A. Soriano Clemente y E. Soler Company
- 559 Metahemoglobinemia secundaria a la administración tópica del anestésico local para depilación láser M. Esteban-Sánchez, A. Izquierdo-Gil y M.ª Fe Hurtado-Gómez
- 562 Índice Anual





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. Mª 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. Mª 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 Grupo Aula Médica, S.L.

## **OFICINA**

Isabel Colbrand, 10-12 Oficina 140, Planta 5.ª - 28050 Madrid Tel.: 913 446 554 - Fax: 913 446 586 www.aulamedica.es

**Dep. Legal:** M-39.835-2012

## © 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 presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o neglicencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda utilizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

## Suscripción y pedidos Grupo Aula Médica, S.L.

## Tarifas de suscripción:

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

• Por teléfono: 913 576 609

• **Por fax:** 913 576 521

Por e-mail: consuelo@grupoaulamedica.com

## www.aulamedica.es

www.libreriasaulamedica.com



## 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. Mª 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. Mª 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 6. Noviembre-Diciembre 2013

## **Editorial**

431 Grupo ETHOS de la SEFH o la importancia del *ethos profesional* en el ejercicio del farmacéutico de hospital E. Soler Company

## **Originales**

- 434 Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica
  - V. González Rosa, F. Gutiérrez Nicolás, R. Gavira Moreno, M.ª M. Viña Romero, M.ª T. Moreno Carvajal y R. Gázquez Pérez
- 441 Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico
  - N. Riva, P. Cáceres Guido, M. Rousseau, M. Dip, M. Monteverde, O. Imvetarza, G. Mato y P. Schaiquevich
- 450 Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura
  - M. Gaspar Carreño, C. Gavião Prado, F. Torrico Martín, J. F. Márquez Peiró, F. Navarro Ferrer y V. Tudela Ortells
- 469 Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos
  M. J. Otero López, Τ. Bermejo Vicedo, A. M. Moreno Gómez, M. A. Aparicio Fernández,
  L. Palomo Cobos y Grupo de Trabajo TECNO de la SEFH
- 482 Calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria D. González Bermejo, M.ª P. Vicente Sánchez, C. Pozuelo González, D. Macías Saint-Gerons, V. Greciano Greciano y C. de la Fuente Honrubia
- 489 Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica
  - C. Sangrador Pelluz, F. J. Maiques Llácer y E. Soler Company
- 494 Hemofilia A adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis C que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab
  - M. A. Fernández de Palencia Espinosa, V. Arocas Casañ, B. Garrido Corro y A. de la Rubia Nieto
- 499 Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs I. Sánchez-Quiles, M. a. D. Nájera-Pérez, M. Á. Calleja-Hernández,
  - F. Martínez-Martínez, J. Belchi-Hernández y M. Canteras

## Comunicación breve

510 Prescripción electrónica de Atención Primaria, ¿una herramienta fiable para conciliar medicación al ingreso hospitalario?

A. Martín González y C. Abajo del Álamo



## Sumario (cont.)

Volumen 37. Número 6. Noviembre-Diciembre 2013

## **Artículos especiales**

- 514 Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación
  - F. Becerril Moreno, E. Bustamante Munguira, J. A. García Verдеjo, E. Bartual Lobato, M. Ros Martínez y P. Merino де Cós
- 521 Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo
  A. Navarro Ruiz, C. Crespo Diz, J. L. Poveda Andrés y A. Cebollero de Torre
- 530 Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España *M.ª P. Vicente Sánchez, D. González Bermejo, D. Macías Saint-Gerons y C. de la Fuente Honrubia*

## **Revisiones**

- 534 Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por Staphylococcus aureus

  J. M. Gutiérrez Urbón, P. Linares Mondéjar y I. Martin Herranz
- 539 Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada D. Franco, Y. Henao, M. Monsalve, F. Gutiérrez, J. Hincapie y P. Amariles

## Cartas al director

- 558 Posible inducción a error en la dilución de noradrenalina P. Taberner Bonastre, S. García Muñoz, A. Soriano Clemente y E. Soler Company
- 559 Metahemoglobinemia secundaria a la administración tópica del anestésico local para depilación láser

  M. Esteban-Sánchez, A. Izquierdo-Gil y M. Fe Hurtado-Gómez
- 562 **Índice Anual**

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

## Contents

Volume 37. Number 6. November-December 2013

## **Editorial**

431 ETHOS Group of the SEFH or the importance of professional ethos in the professional practice of hospital pharmacists

E. Soler Company

## **Originals**

- 434 Adherence and toxicity to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia
  - V. González Rosa, F. Gutiérrez Nicolás, R. Gavira Moreno, M.ª M. Viña Romero, M.ª T. Moreno Carvajal and R. Gázquez Pérez
- 441 Pharmacovigilance of calcineurin inhibitor in peidatric kidney and liver transplantation
  - N. Riva, P. Cáceres Guido, M. Rousseau, M. Dip, M. Monteverde, O. Imvetarza, G. Mato and P. Schaiquevich
- 450 Recommendations for the preservation and good-for-use period of multi-dose containers after being opened M. Gaspar Carreño, C. Gavião Prado, F. Torrico Martín, J. F. Márquez Peiró, F. Navarro Ferrer and V. Tudela Ortells
- 469 Analysis of the implementation of safety practices in the automated medication dispensing cabinets
  M. J. Otero López, T. Bermejo Vicedo, A. M. Moreno Gómez, M. A. Aparicio Fernández, L. Palomo Cobos and Grupo de Trabajo TECNO de la SEFH
- 482 Ethical and methodological quality of non-interventional post-authorization studies promoted by Hospital Pharmacy Departments D. González Bermejo, M. <sup>a</sup> P. Vicente Sánchez, C. Pozuelo González, D. Macías Saint-Gerons, V. Greciano Greciano and C. de la Fuente Honrubia
- 489 Safety in the clinical practice of the triple therapy with telaprevir in chronic hepatitis C
  - C. Sangrador Pelluz, F. J. Maiques Llácer and E. Soler Company
- 494 Acquired haemophilia A in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribarivin: role of rituximab M. A. Fernández de Palencia Espinosa, V. Arocas Casañ, B. Garrido Corro and A. de la Rubia Nieto
- 499 Improvement of the knowledge on allergic cross-reactions between two drug groups: beta-lactams and NSAIDS

  I. Sánchez-Quiles, M. a. D. Nájera-Pérez, M. Á. Calleja-Hernán∂ez,
  - I. Sánchez-Quiles, M." D. Nájera-Pérez, M. A. Calleja-Hernández F. Martínez-Martínez, J. Belchi-Hernández and M. Canteras

## **Brief communication**

- 510 Electronic prescription for Primary Care: a reliable tool to conceal medication at hospital admission?
  - A. Martín González and C. Abajo del Álamo



## Contents (cont.)

Volume 37. Number 6. November-December 2013

## **Special articles**

- 514 Risk management at an Intensive Care Department: conciliation of medication

  F. Becerril Moreno, E. Bustamante Munguira, J. A. García Verdejo,
  E. Bartual Lobato, M. Ros Martínez and P. Merino de Cós
- 521 Algorithm for diagnosis and treatment of hereditary angioedema as a tool for management

  A. Navarro Ruiz, C. Crespo Diz, J. L. Poveda Andrés and A. Cebollero de Torre
- 530 Regulatory procedures of non-interventional post-authorization studies in Spain *M.ª P. Vicente Sánchez, D. González Bermejo, D. Macías Saint-Gerons and C. de la Fuente Honrubia*

## **Reviews**

- 534 Daptomycin dosing greater than 6 mg/kg/day depending on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters infections by Staphylococcus aureus

  J. M. Gutiérrez Urbón, P. Linares Monθéjar and I. Martin Herranz
- 539 Hypolipidemic agents drug interactions: approach to establish and assess its clinical significance. Structured review D. Franco, Y. Henao, M. Monsalve, F. Gutiérrez, J. Hincapie and P. Amariles

## Letters to the editor

- 558 Possible induction to mistake in the dilution of noradrenaline P. Taberner Bonastre, S. García Muñoz, A. Soriano Clemente and E. Soler Company
- 559 Methaemoglobinaemia due to topical administration of local anesthetic for laser depilation

  M. Esteban-Sánchez, A. Izquierdo-Gil and M. Fe Hurtado-Gómez
- 562 Annual Index





## **EDITORIAL**

## Grupo ETHOS de la SEFH o la importancia del *ethos profesional* en el ejercicio del farmacéutico de hospital

## E. Soler Company

Coordinador del Grupo de Trabajo ETHOS de Bioética y Ética Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Vocal Experto de Consejo Asesor de Bioética de la Comunidad Valenciana. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia. España.

La ética es una disciplina filosófica que trata de los asuntos morales, es decir, de nuestra conducta bajo el punto de vista del bien, del deber o del valor, calificándola como buena o mala, correcta o incorrecta, valiosa o sin valor moral. Se trata de una disciplina conocida con dos nombres diferentes, ética y moral, que provienen de distintas raíces terminológicas, griega o latina.

Etimológicamente las dos palabras significan lo mismo: la disposición fundamental de una persona ante la vida que, en virtud de la libertad, elige ser de una determinada manera.

Por tanto, se trata de dos palabras que en principio son intercambiables, aunque pueden ser objeto de distinción. Por moral se entiende aquel conjunto de normas y creencias que determinan lo que las personas o los pueblos consideran que es correcto o incorrecto, bueno o malo, en las acciones humanas y hace referencia a los códigos concretos que rigen en una determinada sociedad. Por el contrario, la ética es un saber filosófico; puede definirse como el análisis sistemático, crítico y formal de la conducta humana para discernir lo que es correcto o incorrecto, bueno o malo; o también el estudio sistemático del comportamiento humano en función de una escala de valores.

La ética no es una "superestructura" de la persona, sino que el ser humano es un ser ético por naturaleza. Así, con la ética ocurre lo mismo que con atributos físicos como la estatura, el peso o el color, que no se puede vivir sin ellos. Una persona puede ser más moral o menos, según determinados códigos, pero todos tenemos alguna estatura moral. No hay seres humanos amorales,

situados más allá del bien y del mal, sino que somos inexorablemente, constitutivamente morales.

La formación en valores éticos es fundamental en cualquier época histórica y en cualquier disciplina, ya que supone formar buenos profesionales, personas que al ejercer una profesión, sepamos que no es sólo un medio de vida, ni siquiera es un ejercicio técnico, sino bastante más

Un buen ejemplo que nos puede ilustrar la diferencia entre un buen técnico y un buen profesional lo tenemos en lo ocurrido recientemente a nivel de las entidades financieras que podían haber aconsejado a sus clientes teniendo en cuenta los intereses de esos clientes, y no sólo el beneficio de la entidad y el suyo propio. Quienes actuaban así podían ser técnicos muy competentes, pero no eran buenos profesionales.

El 17 de abril de 2004, The Lancet publicaba un editorial titulado "The soft science of medicine", en el que podíamos leer que mientras el adiestramiento médico actual pone el énfasis en la importancia de las denominadas ciencias "duras" —anatomía, fisiología, bioquímica, patología, microbiología y farmacología—, los jóvenes profesionales deben, desde su inicio en la práctica clínica, tratar con pacientes con diferentes biografías, contextos, deseos, miedos y expectativas, con el fin de poder ofrecerles en cada momento la mejor asistencia posible a cada uno de ellos. Y en esta labor interactiva, los conocimientos que les proporcionan las ciencias "duras" les son de escasa utilidad.

La introducción de juicios de valor no técnicos en la relación clínica es cada vez más numerosa, con la impor-

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

tante consecuencia de que diversos profesionales sanitarios pueden resolver las situaciones de manera diferente.

Los farmacéuticos de hospital, al igual que ocurre con los médicos, en nuestro ejercicio profesional nos enfrentamos diariamente a una constante toma de decisiones en las que se ven afectados, con más frecuencia de la que a veces se es consciente, valores propios, del paciente o de otros profesionales. Ante estas situaciones tenemos dos caminos, intentar obviar el problema, llevándolo todo al ámbito de lo impersonal, al "científico técnico", o involucrarnos en el problema y comprometernos a buscar la mejor solución que intente respetar los valores de todas las personas implicadas en el mismo.

Actualmente, los planes de estudios de nuestras universidades, así como los planes de formación de residentes, siguen en la línea que denunciaba el editorial de Lancet en 2004, forman a la perfección para decantarse hacia la primera opción, a identificar en las distintas situaciones clínicas exclusivamente desequilibrios fisiológicos que requieren soluciones terapéuticas basadas lo más posible en la evidencia científica.

La constatación, cada vez mayor, por parte de los farmacéuticos de hospital, de algo tan antiguo y manido, pero no por ello menos respetado y falto de aplicación práctica, de que no existen enfermedades sino enfermos, está haciendo que los profesionales nos veamos inmersos en una serie de conflictos de valores que no se habían planteado con anterioridad.

Los cuidados de salud requieren de un planteamiento individualizado de cada paciente desde una perspectiva integral y multifactorial. No olvidemos la naturaleza biopsicosocial y espiritual de la persona humana, que incluye planteamientos multidisciplinares, clínicos, personales, familiares, sociales y religiosos.

El desarrollo de la bioética ha llevado a un redireccionamiento de la relación vertical tradicional médicopaciente, hacia una más horizontal en la que al paciente cada vez se le tiene más en cuenta en las decisiones que conciernen a su salud corresponsabilizándole junto con el médico de las mismas.

En este tipo de relación clínica, los farmacéuticos estamos presentes, y así en colaboración con el médico y el paciente, nos corresponsabilizamos de la farmacoterapia de éste con el propósito de lograr resultados definidos que mejoren su salud y, lo que es más importante, su calidad de vida, en clave de proyecto personal.

En este contexto, los farmacéuticos establecemos un compromiso personal con el paciente individualmente considerado, de modo que somos responsables de los resultados que nuestras decisiones y acciones produzcan en él.

Cuando afirmamos que nuestra actuación tiene que hacerse de forma responsable, estamos diciendo que ha de ser con plena fundamentación ética.

Y aquí se nos presenta un importante reto ético, el de adecuar nuestra conducta más allá de los preceptos legales establecidos, ya que lo ético y lo legal no son términos intercambiables. Frente al *ethos burocrático* de quien se atiene al mínimo legal, al buen profesional se le pide el *ethos profesional* la excelencia, porque su comportamiento fundamental no es el que le liga a la burocracia, sino a las personas concretas, cuyo beneficio es el que da sentido a dicha actividad.

Conscientes de la importancia que el ethos profesional tiene en nuestro ejercicio como farmacéuticos de hospital, con el firme apoyo la Junta Directiva de la SEFH, un pequeño grupo de compañeros asumimos el reto de intentar plasmar en una publicación los conceptos básicos y la metodología que nos ayuden a la reflexión ética de los problemas que se nos presentan a diario en nuestro trabajo, lo que dio lugar a la publicación del libro "Ética Clínica en Farmacia Hospitalaria" que fue presentado en el Congreso de Bilbao (2012) y en el que colaboraron más de veinte profesionales, la mayoría farmacéuticos de hospital. En él, además de los conceptos básicos de la ética y la bioética, se abordan los principales problemas éticos que nos pueden ir surgiendo en los hospitales, acompañados de la resolución de casos prácticos que enriquece su valor didáctico.

El libro Ética Clínica en Farmacia Hospitalaria, patrocinado por la SEFH, fue un auténtico revulsivo para que la inquietud ética que había aflorado en un pequeño grupo de compañeros se convirtiera en el germen del actual grupo de trabajo ETHOS de Bioética y Ética Clínica.

Reconocemos que los objetivos que nos hemos propuesto son muy ambiciosos; no puede ser de otro modo, como ambiciosos han de ser nuestros objetivos en la atención a las personas si queremos de verdad ser buenos profesionales. Incluyen un objetivo general: el asesoramiento a la Junta Directiva y a todos los socios sobre aquellos aspectos éticos implicados en el ejercicio profesional, que se materializa en los siguientes objetivos específicos:

- Organización de sesiones formativas en el área de la bioética.
- Elaboración de informes sobre aspectos éticos concretos del ejercicio de la farmacia hospitalaria.
- Mantenimiento y actualización del Código Ético Farmacéutico de la SEFH.
- Velar para que la farmacia hospitalaria española incorpore en su actividad los principios éticos básicos.
- Propiciar la ética de las organizaciones.
- Resolución de consultas que impliquen problemas éticos.
- Elaboración de informes sobre aspectos de actualidad relacionados con la bioética y de interés para la sociedad.
- Elaboración de publicaciones en el área de la bioética y la ética clínica.
- Promover actividades de responsabilidad social corporativa.

- Colaborar con otros grupos SEFH con el fin de que incorporen en sus protocolos, guías, etc., consideraciones éticas y valores.
- Colaboración especial con el grupo de Ensayos Clínicos.

El grupo se ha presentado oficialmente en el Congreso de Málaga, tras la cual somos ya dieciséis profesionales comprometidos a incorporar la reflexión ética en nuestro ejercicio profesional y extender su incorporación al resto de compañeros de la sociedad.

Entre las primeras acciones, hemos iniciado ya la organización de un curso básico y eminentemente práctico de ética clínica, sobre la base de supuestos clínicos reales, modalidad *on line*. Así como la relectura y si procede, la propuesta de actualización del código ético de la profesión que data de 1998.

El grupo, abierto a todos los socios de la SEFH, nace con una vocación plena de servicio al colectivo profesional y a la sociedad, a fin de que el ethos profesional y la excelencia en la atención a las personas prevalezca sobre cualquier otro fin.

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a todos los miembros del grupo ETHOS su disposición, ilusión y entrega, y muy especialmente a Dolores Barreda y Teresa Requena, auténticos referentes en ética clínica farmacéutica de nuestro país.

## **Bibliografía**

Anónimo. The Lancet; 9417 (363):1247. 2004.

Cortina, A. ¿Para qué sirve realmente la Ética? Paidós. Barcelona. 2013. Simón Vázquez, C. (Ed.) Diccionario de Bioética. Monte Carmelo. Burgos. 2006.

Soler Company, E. (Coord.) Ética Clínica en Farmacia Hospitalaria. Fundación Salud 2000. Madrid. 2012.





## **ORIGINALES**

## Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica

V. González Rosa<sup>1</sup>, F. Gutiérrez Nicolás<sup>2</sup>, R. Gavira Moreno<sup>1</sup>, M.ª M. Viña Romero<sup>3</sup>, M.ª T. Moreno Carvajal<sup>1</sup> y R. Gázquez Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Jerez de la Frontera. Cádiz. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. <sup>3</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España.

## Resumen

*Objetivo:* Analizar la adherencia y la toxicidad del tratamiento con inhibidores de tirosinquinasa (TKIs) en pacientes diagnosticados de Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

*Método:* Estudio observacional retrospectivo de 18 meses de duración (enero 2011-junio 2012) en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMC en un hospital de segundo nivel (550 camas) en tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib. Las variables recogidas fueron sexo, edad de diagnóstico, años de tratamiento y reacciones adversas. La adherencia se valoró mediante un sistema combinado basado en el autocuestionario SMAQ y el registro de dispensaciones.

Resultados: Se incluyeron un total de 25 pacientes. El 92,0% experimentaron reacciones adversas a imatinib; 83,3% a dasatinib y 66,7% a nilotinib. La adherencia media fue de 71,3%. Se identificaron como posibles parámetros de falta de adherencia el sexo femenino (55,6% vs. 66,7%, p = 0,586), mayores de 50 años (55,6% vs. 83,3%, p = 0,125), más de cuatro años de duración de tratamiento (70,0% vs. 57,1%, p = 0,521) y la presencia de determinados efectos adversos (trastornos gastrointestinales y dolor musculoesquelético).

Conclusiones: Casi un tercio de los pacientes en tratamiento fueron considerados no adherentes. A pesar de que el tamaño muestral no nos ha permitido establecer relaciones estadísticamente significativos entre la adherencia y las variables analizadas, la relevancia clínica de estos resultados muestran la importancia de realizar futuros estudios con poblaciones mayores que confirmen las tendencias establecidas en este estudio.

## PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Leucemia mieloide crónica; TKIs

Farm Hosp. 2013;37(6):434-440

\* Autor para correspondencia. Correo electrónico: virgirw@hotmail.com (Virginia González Rosa).

## Adherence and toxicity to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia

### Abstract

*Objective:* To analyze adherence and toxicity of tyrosine kinase inhibitor (TKIs) therapy in patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML).

Method: A 18-months retrospective observational study (January 2011-June 2012) which included all patients diagnosed with CML in a secondary hospital (550 beds) and were treated with imatinib, dasatinib or nilotinib. It was collected the following variables: sex, age at diagnosis, years of treatment and side effects. Adherence was evaluated using SMAQ questionnaire and recording dispensations.

Results: 25 patients were included and all but two (92.0%) experienced side effects to imatinib,83.3% to dasatinib and 66.7% to nilotinib. The average adherence was 71.3%. There was identified as possible parameters of lack of adherence the female patients (55.6 % vs. 66.7%, p = 0.586), older than 50 (55.6 % vs. 83.3 %, p = 0.125), more than four years of treatment (70.0 % vs. 57.1 %, p = 0.521) and the presence of certain side effects (gastrointestinal disorders and musculoeskeletal pain).

Conclusions: Almost one third of patients were considered non-adherent to therapy. Although the sample size did not allow us to establish a statistically significant relation between adherence and the variables analyzed, the clinical relevance of these results show the importance of future studies with larger populations to confirm the trends established in this study.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.775

## **KEYWORDS**

Treatment adherence; Chronic myeloid leukemia; TKIs

Farm Hosp. 2013;37(6):434-440

## Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo clonal de la médula ósea que se caracteriza por la sobreproducción de células mieloides, fundamentalmente granulocitos maduros (neutrófilos, eosinófilos y basófilos)<sup>1</sup>. Las células proliferantes de la LMC casi siempre presentan el conocido como cromosoma Philadelphia (Ph) y/o un reordenamiento del gen BCR-ABL, como consecuencia de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 lo que produce una proteína con actividad tirosinquinasa<sup>2</sup> que desencadena diversas vías de transducción de señales de control sobre el crecimiento y la proliferación celular mediante fosforilación de las proteínas<sup>3</sup>. La regulación anómala de esas vías de señalización es el principal factor que rige la fase crónica de la LMC<sup>4</sup>.

Los primeros tratamientos para la LMC, hace unos 50 años, consistían en terapias poco eficaces como la radioterapia, el busulfan o la hidroxiurea, los cuales tuvieron escaso éxito terapéutico. Sin embargo, a principios de los 90 el uso de la citorreducción en combinación con interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) y Ara-C supuso un importante cambio en el pronóstico de estos pacientes<sup>5</sup>. El IFN- $\alpha$  fue introducido como el primer agente capaz de eliminar la actividad del cromosoma Ph en las células mieloides (calificado como «respuesta citogenética»). Pero, dado el papel crucial del gen BCR-ABL en la patogénesis de la LMC, inhibir la actividad tirosinguinasa mediante terapias dirigidas se ha mostrado como una estrategia terapéutica de mayor viabilidad. Por otra parte, la mayoría de los fármacos antineoplásicos se han diseñado para la administración intravenosa, sin embargo, en los últimos años el desarrollo galénico ha permitido disponer en el mercado de formulaciones de inhibidores de tirosinguinasa (TKIs) para la administración oral, lo que ha supuesto un cambio fundamental en el tratamiento de esta patología<sup>6,7</sup>. El primer TKI que se desarrolló fue el imatinib (Glivec®) aprobado por la FDA en 2001 para el tratamiento de la LMC desplazando el uso del IFN- $\alpha^8$ . El desarrollo de los llamados TKIs de segunda generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib) ha aportado nuevas opciones para los pacientes con LMC, especialmente a aquellos que habían desarrollado resistencia o algún tipo de intolerancia a imatinib. Dasatinib se presentó como una alternativa eficaz en caso de resistencia a imatinib<sup>9,10</sup> y nilotinib, con una potencia 30 veces superior a imatinib<sup>11</sup>. Fue autorizado para el tratamiento de pacientes en fase crónica de la LMC, o bien en fase crónica o acelerada que hayan presentado resistencia o intolerancia a imatinib<sup>12</sup>. Bosutinib ha demostrado eficacia clínica en pacientes con LMC en fase crónica en quienes resultó ineficaz el tratamiento previo con imatinib, y ha recibido la aprobación de la FDA en enero de 2012<sup>13</sup>.

A pesar de la alta selectividad de estos fármacos por las tirosinquinasas de las células tumorales, la toxicidad y los posibles efectos adversos derivados de su uso precisan de un manejo y un seguimiento multidisciplinar<sup>14</sup>.

En muchas ocasiones, la aparición de estos efectos adversos puede comprometer la adherencia al tratamiento y por tanto la eficacia del mismo<sup>15</sup>. Se han detectado diversos factores que condicionan la falta de adherencia en los tratamientos crónicos: 1) relacionados con el paciente (falta de confianza en los beneficios asociados a la toma de medicación, dificultad para acceder a la asistencia médica o a los medicamentos, presencia de depresión o deterioro cognitivo, etc.), y 2) relacionadas con la medicación, principalmente los efectos adversos y la complejidad del régimen terapéutico<sup>16</sup>, siendo la educación de salud para el paciente fundamental para fomentar una terapia óptima. Del mismo modo, es esencial que el paciente sea capaz de identificar y comunicar los efectos adversos asociados a la medicación para que los profesionales sanitarios puedan ayudarle a minimizar o eliminar sus consecuencias.

En relación a trastornos crónicos, la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios<sup>17</sup>. Por parte de los profesionales sanitarios la medida de la adherencia debe de ser uno de los objetivos a evaluar en cada una de las visitas de control y/o retirada de la medicación<sup>18</sup>. Así, podemos afirmar que, en muchas ocasiones, los efectos adversos son responsables de la interrupción de la terapia antileucémica y por lo tanto, su manejo y control se consideran puntos fundamentales para optimizar la adherencia y por consiguiente la respuesta terapéutica<sup>19</sup>.

El objetivo del presente estudio es describir la adherencia al tratamiento con TKIs en los pacientes diagnosticados de LMC, así como los efectos adversos (toxicidad) derivados de dicho tratamiento y analizar si existe relación entre éstos y la falta de cumplimiento terapéutico.

## Método

Estudio observacional retrospectivo de 18 meses de duración (enero 2011-junio2012) en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados de LMC por el Servicio de Hematología en un hospital de segundo nivel (550 camas) y en cuyo tratamiento se incorporó algún inhibidor de tirosinquinasa (imatinib, dasatinib y/o nilotinib). Los pacientes fueron localizados empleando la aplicación informática Oncofarm® y los datos clínicos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas recogiéndose las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, duración del tratamiento, reacciones adversas y medidas utilizadas para paliar las mismas. En todo momento se aplicó la Ley Orgánica 15/1999 para la protección de datos personales.

Para la valoración de la adherencia se emplearon dos métodos: 1) El cuestionario *SMAQ* (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*), inicialmente validado para valorar la adherencia al tratamiento de los pacientes con infección por VIH<sup>20</sup>, aunque también se ha empleado en

	N° pacientes	%				
exo						
Hombres	16	64				
Mujeres	9	36				
dad						
< 50 años	7	28				
> 50 años	18	72				
Duración de tratamiento con TKI						
< 4 años	10	40				
> 4 años	15	60				

la valoración de la adherencia en otros procesos crónicos<sup>21</sup>. Se consideraron pacientes no adherentes aquellos en los que se confirmó al menos una de las siguientes circunstancias: a) olvidar alguna vez la toma de medicación, b) no tomar el fármaco a la misma hora, c) dejar de tomar la medicación por sentirse mal, d) olvidar tomar la medicación durante el fin de semana o e) cualquier olvido de administración en la ultima semana, así como no tomar la medicacion mas de 2 dias completos desde la ultima visita. 2) El registro de dispensaciones de tratamiento en la Unidad de Pacientes Externos (UPE) a través del programa DiPex® el cual se llevó a cabo a partir del cálculo del porcentaje de la medicación dispensada utilizando para ello la fórmula: [(dosis totales prescritas-dosis no dispensadas) × 100/dosis totales prescritas]. Se consideraron pacientes adherentes al tratamiento aquellos con porcentaje de adherencia mayor o igual al 90%<sup>22</sup>. Se determinó la diferencia de adherencia según sexo, edad y tiempo en tratamiento.

El análisis de los datos se realizó de manera descriptiva y de forma estratificada en relación con la adherencia de los pacientes (adherentes vs. no adherentes), y los efectos secundarios comunicados por el paciente. Los valores obtenidos se compararon mediante el test t de Student

aplicando una corrección de Yates y el análisis de variables continuas respecto a las categorías se ejecutó mediante un ANOVA de un factor. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba *ji cuadrado* y se consideró un nivel de significación de al menos 0,05 para todas las pruebas estadísticas.

## Resultados

Se incluyeron un total de 25 pacientes de los cuales 16 (64%) eran hombres. El 72% de los pacientes tenía más de 50 años y el 60% llevaba más de 4 años en tratamiento con un TKI (Tabla 1). La mediana de edad al diagnóstico fue de 60 años (25-88) y la mediana de duración del tratamiento con imatinib, dasatinib y nilotinib fue de 69 (3-149), 12 (3-24) y 18 meses (5-23), respectivamente.

Todos los pacientes recibieron imatinib en primera línea para el tratamiento de la LMC. En segunda línea, seis pacientes recibieron dasatinib y un paciente nilotinib. En tercera línea dos pacientes recibieron nilotinib. Las causas que condicionaron estos cambios de tratamiento se encuentran descritas en la tabla 2.

Todos los pacientes excepto dos (92,0%) experimentaron reacciones adversas a imatinib; el 83,3% a dasatinib y un 66,7% a nilotinib. En la tabla 3 se describen las distintas reacciones adversas, su incidencia, así como las medidas correctoras aplicadas (si fueron necesarias) en cada caso.

En los pacientes tratados con imatinib las reacciones adversas más frecuentes fueron: a) edema periorbital (18) que no precisó tratamiento en ningún caso; b) dolor abdominal y dispepsia que se resolvió en la UPE mediante el proceso de entrevista y Atención Farmacéutica indicando al paciente la toma del fármaco con un gran vaso de agua en la comida principal, y la comunicación al médico para la prescripción de omeprazol y/o procinéticos; c) dolor musculoesquelético que precisó en todos los casos de la administración de analgésicos; d) rash cutáneo que precisó en 5 casos de tratamiento con corticoides y antihistamínicos siendo necesario en un caso la disminución de dosis de imatinib; e) edemas de miembros

	Motivo de cambio a 2ª línea	2ª línea de tratamiento	Motivo de cambio a 3ª línea	3ª línea de tratamiento
Paciente 1	Falta de eficacia	Dasatinib	Derrame pleural	Nilotinib
Paciente 2	Falta de eficacia	Dasatinib	·	
Paciente 3	Cardiopatía isquémica	Dasatinib	Derrame pleural	Nilotinib
Paciente 4	Citopenias	Dasatinib	·	
Paciente 5	Molestias oculares e hiperemia			
	conjuntival	Dasatinib		
Paciente 6	Rash cutáneo	Nilotinib*		
Paciente 7	Falta de eficacia	Dasatinib		

	Pacientes (%) (n = 25)	Medidas correctoras	Pacientes (%)
natinib			
Edema periorbital	72,0	_	
Dolor abdominal y dispepsia	68,0	Toma del fármaco con la comida y un gran vaso de agua	100
Dolor musculoesquelético	56,0	Analgésicos	100
Rash cutáneo	48,0	Corticoides y antihistamínicos Disminución dosis imatinib	41,7 8,3
Edemas miembros inferiores	40,0	Furosemida	40,0
Plaquetopenia	28,0	_	
Hipofosfatemia	24,0	Suplementos de fósforo	
Neutropenia	20,0	Filgrastim	40,0
		Retirada de imatinib	60,0
Calambres musculares	12,0	Suplementos de calcio y/o magnesio	100
Cefalea	8,0	-	
Alopecia	4,0	<del>-</del>	
Cardiopatía isquémica	4,0	Atorvastatina	100
Edema perioral	4,0	Corticoides IV	100
asatinib			
Derrame pleural	50,0	Retirada de dasatinib Furosemida	66,7 33,3
Cefalea	16,7		
Anemia	16,7		
ilotinib			
Rash cutáneo	100		
Edema periorbitario	33,3		
Edema miembros inferiores	33,3		

inferiores tratados con furosemida en 4 casos; f) plaquetopenia leve que no requirió tratamiento; g) hipofosfatemia tratada con suplementos de fósforo; h) neutropenia que fue tratada con G-CSF en dos casos y en otros 3 casos fue necesaria la retirada temporal de imatinib; i) calambres musculares tratados con suplementos de calcio y/o magnesio; j) alopecia; k) cefalea leve que no precisó tratamiento; l) cardiopatía isquémica que está descrita en la bibliografía como poco frecuente pero grave<sup>23</sup> precisó el cambio de tratamiento a dasatinib y comenzar tratamiento con atorvastatina y m) edema perioral tratado con corticoides IV en el Servicio de Urgencias.

Claudicación intermitente

33,3

Respecto a dasatinib, el derrame pleural se presentó como la reacción adversa predominante: 3 de los 6 pacientes desarrollaron este efecto adverso de grado 3, que provocó la retirada del fármaco en dos casos<sup>24</sup> y el comienzo de tratamiento con nilotinib; y el empleo de furosemida en otro caso. Además, dos de los citados pacientes requirieron atención médica en urgencias. También se produjo anemia en un caso y cefalea en un paciente que no requirió tratamiento.

Nilotinib produjo rash como reacción adversa más significativa, edema periorbital, edema de miembros inferiores y claudicación intermitente (en tratamiento con pentoxifilina).

100

Pentoxifilina

El cese del tratamiento con imatinib fue debido a efectos adversos en más de la mitad de los pacientes (57,2%) y posterior comienzo con dasatinib y nilotinib en un 85,8% y 14,2% de los casos respectivamente.

En relación a los resultados de adherencia, el cuestionario *SMAQ* determinó una adherencia del 62,5%. La tabla 4 muestra el porcentaje de *no adherencia* a cada pregunta del cuestionario. Las principales preguntas que condicionaron la falta de adherencia de los pacientes fueron las preguntas 1 (¿Alguna vez olvida tomar la medicación?), 2 (¿Toma siempre la medicación a la hora indicada?) y 4 (¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?), contestadas con un perfil de no adherencia en el 29,0% (pregunta 1) y 12,5% (preguntas 2 y 4) de los pacientes, respectivamente. Según el registro de dispensaciones, el 80% de pacientes retiran, al menos, el 90% de la medicación en la UPE y el 64% retira al menos el 95% de la misma.

Se analizó si alguna de las variables registradas (sexo, edad, duración del tratamiento, presencia de reacciones adversas) estaba relacionada con la adherencia al trata-

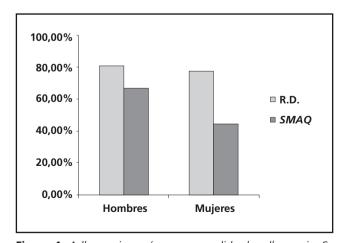
<b>Tabla 4.</b> Adherencia al tratamiento según SMAQ	el cuestionario
	Total (n = 24)* (%)
Adherencia al tratamiento	
Olvida tomar la medicación (alguna vez) Toma siempre los fármacos a la hora	29
indicada	12,5
Deja los fármacos si se siente mal	4

Deja los fármacos si se siente mal	4
Olvidó tomar la medicación durante el	
último fin de semana	12,5
En la última semana, no olvidó tomar	
la dosis	0
Días completos, desde la última visita,	
que no tomó la medicación	0

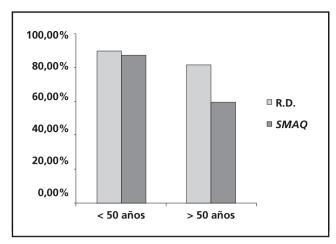
62,5
37,5

<sup>\*</sup>El número de pacientes a los que se realizó la encuesta es de 24 en lugar de 25 que se incluyeron en el estudio puesto que un paciente falleció antes de poder realizársela.

miento. Numéricamente, los pacientes de sexo masculino presentaron un porcentaje de adherencia más alto (66,7% vs. 55,6%, p=0,586) (Figura 1). En los pacientes con una edad superior a los 50 años se evidenció una tendencia a la pérdida de la adherencia (83,3% vs. 55,6%) (p=0,125) (Figura 2). En cuanto a la duración del tratamiento, el grupo de pacientes que llevaba menos de cuatro años con TKIs presentó una adherencia del 70,0%, frente al 57,1% obtenido en los que llevaban más de cuatro años de terapia (p=0,521) (Figura 3). En ninguno de los tres casos esta diferencia alcanzó la signi-



**Figura 1.** Adherencia según sexo y medida de adherencia. Se representa el % de adherencia según el sexo de los pacientes medida por el registro de dispensaciones >90% (R.D.) y por la encuesta SMAQ. \*Un paciente falleció antes de poder realizar la encuesta SMAQ.

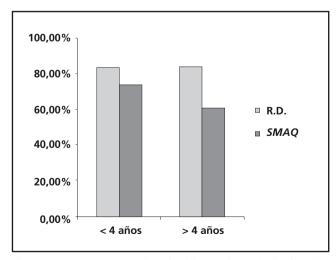


**Figura 2.** Se representa el % de adherencia según la edad de los pacientes medida por el registro de dispensaciones >90% (R.D.) y por la encuesta SMAQ. \*Un paciente falleció antes de poder realizar la encuesta SMAQ.

ficación estadística. Del mismo modo, ninguno de los efectos secundarios determinó significativamente la adherencia, aunque sí fueron más frecuentes en el grupo de no adherentes los trastornos gastrointestinales (80,0% vs. 64,28%, p=0,402), el dolor musculoesquelético (70,0% vs. 42,8%, p=0,188) y la hipofosfatemia (40% vs. 14,3%, p=0,151).

## Discusión

Resulta evidente que la adherencia condiciona la efectividad de los tratamientos ante distintas patologías, no obstante la medida resulta complicada y controvertida pues no existe un método ideal que permita valorarla. Se ha barajado que la mejor aproximación resulta de combinar una medida directa, como la valoración de las concen-



**Figura 3.** Se representa el % de adherencia según la duración del tratamiento medida por el registro de dispensaciones >90% (R.D.) y por la encuesta SMAQ. \*Un paciente falleció antes de poder realizar la encuesta SMAQ.

traciones plasmáticas con algún método indirecto, sin embargo; la aplicación de métodos directos en la actualidad es poco viable para la mayoría de los hospitales. Con el fin de resolver este problema, en el presente estudio mostramos un sistema de evaluación combinado de dos métodos indirectos. Al combinar varios métodos minimizamos las principales limitaciones de cada uno de ellos: la retirada de la medicación no implica el correcto cumplimiento del régimen posológico pudiendo presentar varios sesgos que sobrestiman la adherencia. Con respecto a las encuestas, a pesar de ser métodos sencillos y económicos, especialmente útiles si el individuo se identifica como no adherente, por sí solas son muy subjetivas y tienen baja sensibilidad. En nuestro estudio hemos combinado el registro de dispensaciones con una encuesta de autoevaluación, la SMAQ. De tal forma que consideramos como paciente no adherente aquel que mostró un perfil de falta de adherencia en las respuestas de la encuesta o que retiró menos del 90% de la medicación necesaria.

La medida de la adherencia cuantificada por el registro de dispensaciones indicó que el 80% de los pacientes eran adherentes: ligeramente mayor en hombres (81,3%) que en mujeres (77,8%); sin embargo, la obtenida mediante el cuestionario SMAQ presentó valores inferiores de adherencia (62,5%; 66,7% en hombres, 55,6% en mujeres). Como ya se ha indicado anteriormente uno de los inconvenientes de cuantificar la adherencia por medio de la retirada de la medicación es que sobrestima su valor. Por otro lado, si comparamos los resultados de adherencia del cuestionario SMAQ con el registro de dispensaciones superior al 95%, los valores son similares (62,5%; 64,0% respectivamente). Esta similitud es razonable, teniendo en cuenta que el cuestionario SMAQ fue diseñado para pacientes VIH donde se exige una adherencia de al menos el 95%<sup>25</sup>. Lo destacado de estos resultados es que casi un tercio de los pacientes confirmó haber olvidado tomar la medicación alguna vez, comprometiendo la eficacia del tratamiento.

En relación a los grupos de edad, los pacientes con edad superior a los 50 años mostraron una adherencia inferior a los menores de 50 años (83,3% vs 55,6%). Aunque no mostró significación estadística se trata de una diferencia de casi el 30%, en términos absolutos. Esta pérdida de adherencia en la mayoría de los casos es debida al olvido de la toma de la medicación en pacientes ancianos (pregunta 1 del cuestionario SMAQ), por ello consideramos conveniente la elaboración de «pastilleros» de medicación desde las consultas de UPEs que faciliten el cumplimiento al paciente y valorar, posteriormente, si esta medida resulta o no eficaz<sup>26</sup>. En cuanto a la duración del tratamiento, los pacientes que llevan menos de 4 años en tratamiento también presentaron una adherencia numéricamente mayor que los que llevan más de 4 años (70,0% vs. 57,1%). Podemos interpretar esta desigualdad como el resultado de una cierta indiferencia que presenta el paciente a cumplir el régimen posológico, a medida que avanza la duración de tratamiento. Como ha sucedido con otros parámetros el escaso tamaño muestral no ha permitido obtener una significación estadística, sin embargo, consideramos que una diferencia absoluta de casi el 15% puede tener importancia clínica. Por ese motivo, pensamos que la duración del tratamiento ha de ser un punto a tener en cuenta durante la atención farmacéutica, tanto para identificar a los pacientes que más tiempo llevan en tratamiento como para hacer especial hincapié sobre la importancia de la adherencia.

Respecto a los efectos adversos, es conocido que los TKIs presentan multitud de efectos adversos y nuestra población de estudio no fue una excepción. Todos los pacientes excepto dos presentaron alguna reacción adversa (RAM) de carácter significativo con imatinib. Para el manejo de estas reacciones adversas se siguieron las recomendaciones de la última actualización de las guías de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>27</sup>, la cual indica que en caso de aparición de efectos adversos de grado 3-4 se interrumpa el tratamiento y se reanude a dosis más bajas cuando se haya resuelto la toxicidad. Para el caso de efectos adversos leves o moderados se recomienda que éstos se controlen con algún tratamiento específico o determinados cuidados de soporte<sup>28</sup>.

Aunque en nuestro estudio no se produjo ningún caso, es conveniente destacar que nilotinib y dasatinib se deben utilizar con precaución o incluso evitar en pacientes con «síndrome QT largo», hipopotasemia o hipomagnesemia de manera que los niveles séricos de estos iones deben ser corregidos antes de comenzar el tratamiento y evitar en la medida de lo posible toda aquella medicación que altere el intervalo QT. Concretamente en el caso de nilotinib se recomienda realizar un electrocardiograma antes de comenzar el tratamiento y regularmente durante el mismo<sup>29</sup>.

A pesar del reducido número de pacientes con el que se ha realizado el presente estudio, lo que ha impedido establecer conclusiones estadísticamente significativas, hemos guerido aportar nuevos datos sobre la escasa y dispar bibliografía que existe sobre el uso de los TKIs y la adherencia al tratamiento, ya que la existente arroja datos muy distintos que van desde el 16% hasta el 100%<sup>30</sup>. Para mejorar la adherencia de una forma significativa sería necesario la realización de una buena educación sanitaria. mediante una comunicación adecuada que motive al paciente. Asimismo, es indiscutible que el seguimiento farmacoterapéutico actúa directamente sobre los resultados clínicos, y al resolver los problemas de necesidad, efectividad o seguridad de la farmacoterapia vamos a consequir alcanzar el objetivo terapéutico. El conocimiento farmacoterapéutico del farmacéutico lo indica como el profesional adecuado para coordinar las necesidades específicas de los pacientes y educar en el uso correcto de los medicamentos y el cumplimiento de los tratamientos. Además, debido a la perspectiva de frecuentes RAM asociadas al tratamiento junto con el hecho de que la adherencia está condicionada por la aparición de éstas, consideramos que la coordinación de un equipo multidisciplinar entre farmacia, onco-hematología y enfermería permite una precoz detección de efectos adversos y por tanto, aplicar las medidas correctoras lo antes posible. Esta actitud ayudaría a mantener la calidad de vida del paciente y en gran medida facilitar la adherencia y por tanto el éxito terapéutico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Declaración de publicación preliminar

Parte de este manuscrito ha sido publicado en el 57° Congreso Nacional de la SEFH bajo el título: «Evaluación y manejo de la toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica» con número de póster 731.

## Bibliografía

- Richard C, León J. Biología y tratamiento de las leucemias. Barcelona: Esteve, 2003.
- Mathisen MS, Kantarjian HM, Cortes J, Jabbour E. Mutant BCR-ABL clones in chronic myeloid leukemia. Haematol. 2011;96(3):347-9.
- Bumbea H, Vladareanu AM, Voican I, Cisleanu D, Barsan L, Onisai M. Chronic myeloid leukemia therapy in the era of tyrosine kinase inhibitors-the first molecular targeted treatment. J Med Life. 2010; 3(2):162-6.
- Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol. 2010;28(14):2381-8.
- Mauro MJ, Druker BJ. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. Oncologist. 2001;6(3):233-8.
- Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancer J Clin. 2009;59(1):56-66.
- O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. Br J Cancer. 2002;87(9):933-7.
- Glivec® (imatinib mesilato): ficha técnica. Disponible en: http: //www.ema.europa.eu/docs/es\_ES/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/000406/WC500022207.pdf
- Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim DW, Cortes JE. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. Cancer. 2009;115(7):1381-94.
- Sprycel® (dasatinib): ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es\_ES/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/000709/WC500056998.pdf
- Fava C, Kantarjian H, Cortes J, Jabbour E. Development and targeted use of nilotinib in chronic myeloid leukemia. Drug Des Devel Ther. 2009;2:233-43.
- Tasigna® (nilotinib): ficha técnica. Disponible en: http://www.ema. europa.eu/docs/es\_ES/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/000798/WC500034394.pdf

- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. Drugs Today (Barc) 2012;48(3):177-88.
- Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2012;53(12):2351-61
- Hochhaus A. Educational session: managing chronic myeloid leukemia as a chronic disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:128-35.
- Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Megan Cornelison A, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. Am J Hematol. 2012;87(7):687-91.
- 17. Palop Larrea V, Martinez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. Inf Ter Sist Nac Salud. 2004;28:113-20.
- Chung MH, Richardson BA, Tapia K, Benki-Nugent S, Kiarie JN, Simoni JM et al. A randomized controlled trial compared the effects of counselling and alarm device on adherence and virologic outcomes. Plos Med. 2011;8(3):e1000422.
- Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practicioner. J Support Oncol. 2012;10(1):14-24.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV- infected patients: the GEEMA. Study. AIDS. 2002;16(4):605-13.
- Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, Muñoz Cepeda MA, Lorenzo Aguiar D. Grupo de Estudio Vatren. Validation on the simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) in renal transplant patients on tacrolimus. Nefrologia. 2011;31(6):690-6.
- 22. Rodríguez-Rosado R, Jiménez-Nacher I, Soriano V, Antón P, González-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. AIDS. 1998;12(9):1112-3.
- 23. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. J Cardiol. 2010; 144(1):3-15.
- 24. Galinsky I, Buchanan S. Practical management of dasatinib for maximum patient benefit. Clin J Oncol Nurs. 2009;13(3):329-35.
- 25. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 2000; 133(1): 21-30.
- 26. Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. HIV Clin Trials 2000;1:36-46.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2012. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network: 2011
- Wong SF, Mirshahidi H. Use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: management of patients and practical applications for pharmacy practitioners. Ann Pharmacother 2011;45(6): 787-97
- Larson RA, Hochhaus A, Saglio G. Cardiac safety profile of imatinib and nilotinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from ENESTnd. Blood. 2010; 116:2291. ASH Annual Meeting Abstracts.
- Fontanals Martínez S, Creus Barón N, Martín Conde M, Ribas Sala J, March Pujol M. Adherencia al tratamiento quimioterápico oral. Atención Farmacéutica. 2011;13(1):24-33.





## **ORIGINALES**

## Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico

N. Riva<sup>1</sup>, P. Cáceres Guido<sup>1, 2</sup>, M. Rousseau<sup>2</sup>, M. Dip<sup>4</sup>, M. Monteverde<sup>3</sup>, O. Imventarza<sup>4</sup>, G. Mato<sup>2</sup> y P. Schaiguevich<sup>1, 5\*</sup>

### Resumen

Objetivo: Desarrollar un programa de farmacovigilancia de pacientes pediátricos trasplantados hepáticos y renales centrado en inmunosupresores calcineurínicos del Hospital de Pediatría JP Garrahan de Argentina.

Métodos: Se evaluaron las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los pacientes pediátricos trasplantados renales y hepáticos de nuestro hospital tratados con inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) por revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes trasplantados en 2010-2011, y análisis prospectivo por farmacovigilancia activa de trasplantados fuera de dicho período, cuyas complicaciones se hayan presentado en los ateneos semanales del Servicio de Trasplante desde marzo de 2011. Las RAM se notificaron a la autoridad sanitaria nacional.

Resultados: Se analizaron un total de 59 pacientes, 28 trasplantados renales y 31 hepáticos. Se notificaron, en ambos trasplantes, 60 RAM a ciclosporina destacándose (número de casos) hipertensión arterial (19) y nefrotoxicidad (6). Asimismo, se registraron 46 RAM a tacrolimus, incluyendo hipomagnesemia (25), hipertensión (7) y nefrotoxicidad (5). El 95% y 96% de los eventos adversos a ciclosporina y a tacrolimus, respectivamente, han sido agrupados como probables o definitivos. El 70% y 98% de los eventos adversos a ciclosporina y a tacrolimus respectivamente, han sido de severidad moderada o grave. Conclusiones: Este es el primer proyecto en América Latina que propone y desarrolla el estudio cuali-cuantitativo intensivo de RAM a inhibidores de calcineurina en trasplante pediátrico renal y hepático. Es necesario estimular la notificación espontánea así como continuar el seguimiento de RAM a mediano y largo plazo para mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado.

## Pharmacovigilance of calcineurin inhibitors in pediatric kidney and liver transplantation

## **Abstract**

*Aim:* To develop a pharmacovigilance program of calcineurin inhibitors used in pediatric renal and liver transplant patients at Hospital de Pediatría JP Garrahan, Argentina.

Methods: Adverse drug reactions (ADRs) of pediatric patients with kidney and liver transplantation treated with calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus) were evaluated by retrospective review of medical records of patients transplanted between 2010 and 2011. In addition, we carried out active pharmacovigilance since March, 2011. ADRs were reported to the National Health Authority.

Results: A total of 59 patients, 28 kidney transplant and 31 liver tarnsplant patients were analyzed. In both transplants, 60 ADRs to cyclosporine were reported including (number of cases), hypertension (19) and nephrotoxicity (6). In addition, 46 ADRs to tacrolimus were registered as hypomagnesemia (25), hypertension (7) and nephrotoxicity (5). A total of 95% and 96% of the adverse events to cyclosporine and tacrolimus, respectively, were defined as probable or definitive. Lastly, 70% and 98% of the events to cyclosporine and tacrolimus respectively, have been moderately severe or severe.

Conclusions: This is the first study in Latin America that developed an intensive qualitative and quantitative analysis of the ADRs to calcineruin inhibitors in pediatric kidney and liver transplant patients. Spontaneous reporting should be motivated as well as monitoring ADRs should continue in the medium and long term for improving patient's quality of life.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Unidad de Farmacocinética Clínica. <sup>2</sup> Area de Farmacia. <sup>3</sup> Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Servicio de Trasplante Hepático, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. <sup>5</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia. Correo electrónico: nataliarivahg@gmail.com (Natalia Riva).

## **PALABRAS CLAVE**

Inmunosupresores; Farmacovigilancia; Pediatría; Trasplante

Farm Hosp. 2013;37(6):441-449

## Introducción

En el trasplante renal y hepático pediátrico, se han incorporado distintos cambios quirúrgicos y de manejo farmacoterapéutico del paciente lo cual se refleja en un incremento de la tasa de supervivencia del paciente, reducción significativa en la tasa de rechazo y mejora en la supervivencia del injerto¹. A pesar del desarrollo alcanzado, es necesario mejorar la calidad de vida del paciente a largo plazo. Si bien el tratamiento farmacológico inmunosupresor se orienta a evitar el rechazo agudo y crónico, es fundamental el control de los eventos adversos para favorecer la aceptación por el paciente pediátrico y el adolescente y en definitiva, la supervivencia global.

Históricamente, el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en el trasplante renal y hepático se basa en la administración de inhibidores calcineurínicos (ICN) como la ciclosporina y el tacrolimus, concomitantes a esteroides o antimetabolitos. En base a la relación existente entre la exposición sistémica y los eventos adversos de los ICN, la estrecha ventana terapéutica y la alta variabilidad en la farmacocinética de éstos fármacos, se realiza el monitoreo terapéutico en la rutina post-trasplante<sup>2-5</sup>. Según el estado clínico del paciente se realiza el ajuste posológico para que el parámetro farmacocinético de exposición sistémica a la droga esté dentro del margen terapéutico del inmunosupresor, aumentando la probabilidad de lograr la eficacia inmunosupresora y minimizando el riesgo de aparición de reacciones adversas<sup>6,7</sup>.

A pesar del control estricto del paciente, ocurren eventos de rechazo y reacciones adversas a los inmunosupresores. Las reacciones adversas más graves y de mayor prevalencia por el uso de ICN incluyen nefrotoxicidad, enfermedad linfoproliferativa post trasplante (ELP), encefalopatía y convulsiones, intercurrencia de enfermedades infecciosas, hipertensión y diabetes post-trasplante<sup>8-10</sup>. Estas complicaciones que surgen del tratamiento inmunosupresor causan una importante morbi-mortalidad del paciente. Por ello, el análisis de riesgos del tratamiento con ICN puede ser utilizado para mejorar e individualizar el tratamiento del paciente.

Una población particularmente vulnerable es la pediátrica. El niño experimenta cambios fisiológicos continuos durante su infancia, con evolución madurativa de sus sistemas de depuración de fármacos, afectando la farmacocinética y farmacodinamia (eficacia y seguridad) de los medicamentos administrados. Por ello, es de fundamental importancia estudiar y registrar la causa e incidencia de las reacciones adversas en la población pediátrica<sup>11-17</sup>. Sin embargo, en nuestro país y en Latinoamérica en

## **KEYWORDS**

Immunosuppressants; Pharmacovigilance; Pediatric transplant

Farm Hosp. 2013;37(6):441-449

general, son muy limitados los reportes de seguridad en pediatría<sup>1</sup>.

Un factor adicional que puede contribuir a la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica de los ICN es la presencia en el mercado de medicamentos innovadores y genéricos de ICN. Los excipientes contenidos en las distintas formas farmacéuticas pueden dar origen a RAM en pediatría, semejantes, o no, a las observadas en pacientes adultos<sup>18</sup>.

Por todo lo comentado, el objetivo del presente trabajo fue evaluar los resultados de un sistema de farmacovigilancia intensiva de ICN en pacientes trasplantados renales y hepáticos del Hospital de Pediatría JP Garrahan, por ser el centro de referencia nacional en Argentina luego de dos años de seguimiento.

## Métodos

## Población en estudio

Este trabajo se basa en información que surge de la práctica clínica. Se ha garantizando la privacidad y confidencialidad de los datos e individuos y ha sido aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital de Pediatría J Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Del total de pacientes trasplantados renales o hepáticos en nuestro Hospital entre los años 2010 y 2011 (n = 122) se seleccionaron al azar 59 pacientes acorde a la disponibilidad de las mismas en el archivo de historias clínicas impresas en el archivo del Hospital, para evaluación retrospectiva de los eventos adversos. Asimismo, se incluyeron aquellos pacientes que se trasplantaron fuera del periodo 2010-2011, y que por presentar complicaciones, fueron presentados en los ateneos que realiza semanalmente el servicio de Trasplante hepático y renal para tratar las complicaciones que presenta cualquier paciente, ya sea ingresado o ambulatorio.

Se evaluaron las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) entendiéndose como la respuesta nociva y no intencionada que ocurre a dosis normales utilizadas en humanos para la profilaxis, diagnóstico o fármaco-terapia de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica (WHO, 1972)<sup>19</sup>.

El seguimiento de los pacientes se realizó por un mínimo de dos años, excepto en siete casos en los que por diferentes motivos se interrumpió el tratamiento con el inmunosupresor incluyendo: mayoría de edad y derivación a otro centro de salud, cambio de inmunosupresor por eventos adverso o rechazo, mudanza del paciente a otro distrito.

## Inmunosupresión

En todos los pacientes con trasplante renal, el esquema farmacoterapéutico de inmunosupresión consistió en tacrolimus a dosis iniciales de 0,2 mg/kg/día o ciclosporina 10 mg/kg/día (dosis de mantenimiento: 8 mg/kg/día). La medicación inmunosupresora concomitante a ciclosporina fue meprednisona o meprednisona concomitante a micofenolato sódico o mofetilo. En el caso de tacrolimus, se utilizaron esquemas simples, dobles y triples al igual que con ciclosporina. Las dosis de ICN post trasplante se ajustaron en función del margen terapéutico consensuado por el servicio, y según las cargas virales de Epstein Barr Virus (EBV). En el trasplante hepático, el tratamiento con tacrolimus (0,1 mg/kg/día) se asoció a esquemas simples, dobles o triples, y el tratamiento con ciclosporina (7 mg/kg/día) según lo descripto para trasplante renal. Posteriormente, las dosis se ajustaron según concentraciones sanguíneas, función hepática y renal y carga viral de EBV.

## Estudio y registro de reacciones adversas a medicamentos

Se recolectaron los siguientes datos:

- a) Registros generales del pacientes: número de historia clínica, datos demográficos y antropométricos, diagnostico, fecha y tipo de trasplante, esquema farmacológico previo y post-trasplante, factores de morbilidad (e.j. anemia, desnutrición), concentración sanguínea de rutina del ICN previo y posterior al evento sospechado.
- Relacionados a RAM: ICN que recibió el paciente y esquema farmacoterapéutico, marca comercial, registros de laboratorio, estudios realizados al paciente que contribuyan a definir la relación causal.

Si bien el patrón de reacciones adversas a ciclosporina y tacrolimus reportado en pacientes adultos con trasplante de órgano sólido es muy amplio, para el presente estudio se registraron las reacciones adversas más frecuentes acorde a previos reportes en pacientes adultos<sup>8</sup> y pediátricos<sup>17</sup>, aunque la información sea muy limitada en este grupo. De éstas reacciones adversas, se presentan las halladas: hipertensión, hipomagnesemia, hipertrofia gingival, hirsutismo, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y enfermedad linfoproliferativa post trasplante (ELP).

Para las RAM detectadas, se estableció la relación causal entre las mismas y el ICN por medio de la aplicación del Algoritmo de Naranjo catalogándolas en definitivas, probables, posibles o dudosas<sup>20-22</sup>. Asimismo, se clasificaron en evitables y no evitables; según su intensidad en leves, moderadas, graves y letales<sup>20</sup>. Una vez confirmada la reacción adversa del ICN, se elaboró la «Ficha Amarilla» de notificación del evento a la autoridad sanitaria

nacional, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>20</sup>.

## Definición operativa de variables

Se consensuaron las variables operativas con el equipo médico, a los fines de asegurar clínicamente la validez de los registros. En el caso de hipertensión y de hipomagnesemia, se consideró si existió concomitante al registro del parámetro clínico (tensión arterial) o bioquímico (concentración de magnesio en sangre) una conducta médica tal como es la administración de un fármaco destinado a corregir la condición (antihipertensivos, suplemento de magnesio). Así, se asignó hipertensión, dada la existencia de 3 registros (presión arterial sistólica y/o diastólica igual o mayor al percentilo 95 para edad, género y talla) seguidos de medicación antihipertensiva, luego de 10 días post-trasplante (trasplante renal) en pacientes sin historia de hipertensión previa. La hipertrofia gingival e hirsutismo, se registró según evolución clínica.

Para la nefrotoxicidad, se basó en el aumento de creatinina de al menos 30% respecto del valor basal para cada paciente o proteinuria significativa o masiva sin informe posterior de rechazo en punción de biopsia renal (trasplante renal) o informe específico de anatomía patología asignando el hallazgo a la toxicidad por ICN. Finalmente, la hepatotoxicidad se determinó en un solo caso, como colestasis secundaria a tacrolimus (elevación de bilirrubina, FAL y Gamma GT) descartándose causas biliares, vasculares, infecciosas, inflamatorias, inmunológicas, una vez estabilizado el hepatograma post-trasplante.

## Estudio de RAM en pacientes con intercambio de marcas comerciales

Un grupo de pacientes trasplantados renales con función de injerto estable y en terapia de mantenimiento con ciclosporina de marca innovadora, fueron intercambiados a la marca genérica según provisión por su entidad de seguridad social. Se analizaron las historias clínicas previo al intercambio para el registro de RAM y su evolución posterior al intercambio a la marca genérica comercializada actualmente en Argentina. Para éste grupo de pacientes se registraron los eventos adversos, teniendo en cuenta las mismas variables y metodología de análisis descriptas previamente.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables continuas, utilizando medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rangos). La incidencia de un evento adverso se calculó como la relación entre el número de casos de una reacción adversa y el número de pacientes expuestos a ese tratamiento para cada tras-

**Tacrolimus** 

Tabla 1. Población en estudio: pacientes pediátricos trasplantados renales y hepáticos **Trasplante Trasplante** hepático renal

n = 25n = 748% mujeres 71,4% mujeres, Ciclosporina nmunosupresor 52% varones 28,6% varones, **Tratamiento** Edad\*: 10,5 (3,5-17,9) Edad\*: 0,9(0,6-8,5) n = 26n = 366,6% mujeres 57,7% mujeres

n = número de pacientes trasplantados en tratamiento con el ICN correspondiente. \*La edad se expresa en años, mediana (rango).

33,3% varones

Edad\*: 14,8 (14,6-16,2) Edad\*: 3,7 (0,6-17,6)

42,3% varones

plante. La incidencia de las RAM se evaluó en función del tiempo post-trasplante, asumiendo la relación dosisdependiente de las mismas. Así, el primer año se dividió en trimestres, ya que la dosis del ICN se ajusta en el tiempo, acompañando la estabilización injerto-receptor.

La comparación estadística entre tasas de incidencia de RAM en distintos subgrupos de pacientes (agrupados por ejemplo, por edad) se utilizó el test de Comparación de Proporciones (Primer of Biostatistics v4.02), siendo estadísticamente significativa a un p < 0.05.

## Resultados

En el presente estudio se analizaron 59 historias clínicas, 28 de pacientes pediátricos con trasplante renal y 31 con trasplante hepático. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se presentan en la tabla 1.

Las RAM registradas para ciclosporina y tacrolimus en ambos tipos de trasplante, 60 y 46 respectivamente, se presentan en la tabla 2. En la asignación de causalidad, el 95% y 96% de los eventos adversos a ciclosporina y a tacrolimus, respectivamente, han sido agrupados como probables o definitivos.

Por otro lado, de acuerdo a la severidad de las RAM registradas el 70% y 98% de los eventos adversos a ciclosporina y a tacrolimus respectivamente, han sido de severidad moderada o grave (Tablas 3 y 4). El 19% (6/32) de los pacientes en tratamiento con ciclosporina y el 17% (5/29) de los pacientes en tratamiento con tacrolimus, presentaron al menos una reacción adversa grave. Estas reacciones adversas graves a ambos INC incluyeron ELP y nefrotoxicidad.

En el análisis de distribución de aparición de RAM a ciclosporina según el tiempo post-trasplante se observa una distribución de la hipertensión predominantemente en el primer trimestre post trasplante renal y hepático. En la población analizada, el 64% de nuestros pacientes con ambos trasplantes e hipertensión desarrollada en el primer trimestre post-trasplante, presentaban menos de 9 años de edad lo cual prácticamente coincide con la edad de los pacientes incluidos en el presente estudio y tratados con ciclosporina en el primer trimestre post-trasplante (8,3 años). Por ello, la dificultad de afirmar una relación entre el desarrollo de hipertensión con ciclosporina v la edad.

En el caso del tacrolimus, el 10% (3/29) de los pacientes hipertensos durante el primer trimestre post trasplante tenían hasta 3 años de edad y el 24% (7/29) de los pacientes con hipomagnesemia en estas condiciones, eran mayores de 3 años. En este subgrupo tampoco se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en la relación edad-hipertensión (Figura 1).

Por otro lado, analizamos la relación entre la aparición de hipertensión y el sexo de los pacientes. Observamos un número mayor de niñas que desarrollan hipertensión por tratamiento con tacrolimus en ambos trasplantes, respecto de los varones. Si bien no existe una diferencia estadísticamente significativa en la relación sexo-aparición de hipertensión, la tendencia parece evidente y debería confirmarse en un mayor número de casos (p < 0,1).

De 59 pacientes trasplantados renales y hepáticos, se observaron 8 casos de ELP. En total, el 63 % de los eventos de ELP corresponden a pacientes trasplantados hepáticos en tratamiento con tacrolimus (5 de 8 casos). De los pacientes tratados con ciclosporina, todos los casos de ELP se presentaron luego de por lo menos un año de tratamiento con el inhibidor calcineurínico. Por otro lado, de analizar de manera conjunta la aparición de ELP bajo tratamiento con tacrolimus y ciclosporina, el 75 % (6/8) de los eventos ocurrieron a partir del segundo año post trasplante. Para destacar, el 63% (5/8) de las ELP totales se desarrolló en niñas. Finalmente, una misma proporción de los pacientes que presentan ELP, tienen menos de 5 años.

## Estudio de RAM en el intercambio de marcas comerciales de ciclosporina

Se analizó un total de 10 pacientes del subgrupo de trasplantados renales en tratamiento con ciclosporina que realizaron intercambio de marca comercial de ciclosporina innovadora a genérica (Tabla 5). Todos los pacientes fueron monitorizados por un mínimo de 2 años desde el trasplante y por lo menos un año del intercambio entre marcas comerciales. Es importante destacar que en algunos pocos casos, fue difícil aseverar qué marca comercial recibieron los pacientes, ya que la dispensación oscilaba entre la marca genérica y la innovadora sin que existieran registros de ello.

## Discusión

El presente es el primer estudio que describe tipo e incidencia de eventos adversos a ICN en la población trasplantada renal y hepática pediátrica en el principal

**Tabla 2.** Reacciones adversas a ciclosporina y tacrolimus observadas en pacientes pediátricos con trasplante renal y hepático según el tiempo transcurrido post-trasplante

	Tiempo de Tratamiento (meses)					
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24*
Ciclosporina en Trasplante Renal (n = 25)						
Hipertensión	3 (12%)	5 (20%)	4 (16%)	_	_	2 (8%)
Hipomagnesemia	2 (8%)	_	1 (4%)	_	1 (4%)	-
Hipertrofia gingival	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	-	4 (16%)	_
Hirsutismo	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)	_	1 (4%)	-
Nefrotoxicidad	4 (16%)	_	1 (4%)	_	-	-
ELP	-	-	-	-	1 (4%)	-

<sup>\*</sup>Todos los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 2 años, y solo 2 pacientes, por más de 2 años.

		Tiempo de Tratamiento (meses)				
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24*
Ciclosporina en Trasplante Hepático (n = 7)						
Hipertensión	5 (71,4%)	-	_	-	_	_
Hipomagnesemia	-	1 (14,3%)	-	-	_	6 (85,7%)
Hipertrofia gingival	1 (14,3%)	-	-	-	_	2 (28,6%)
Hirsutismo	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-	_	1 (14,3%)	2 (28,6%)
Nefrotoxicidad	-	-	-	-	-	-
Hiperglucemia	-	-	-	-	_	_
ELP	-	-	-	_	1 (14,3%)	1 (14,3%)

<sup>\*</sup>Todos los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 2 años y 5 de ellos por más de 2 años.

		Tiempo de Tratamiento (meses)				
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24*
Tacrolimus en Trasplante Renal (n = 3)						
Hipertensión	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	_	_	-
Hipomagnesemia	-	_	-	_	_	-
Hipertrofia gingival	-	-	-	_	-	-
Hirsutismo	_	_	_	_	_	-
Nefrotoxicidad	_	1 (33,3%)	_	_	_	-
ELP	-	-	-	-	-	-
			Samuel de Tartes		\	

		Tiempo de Tratamiento (meses)				
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24*
Tacrolimus en Trasplante Hepático	(n = 26)					
Hipertensión	4 (15,4%)	_	_	_	_	_
Hipomagnesemia	21 (80,8%)	1 (3,8%)	-	1 (3,8%)	_	2 (7,6%)
Hipertrofia gingival	-	-	-	-	1 (3,8%)	_
Hirsutismo	-	-	-	-	-	-
Nefrotoxicidad	-	1 (3,8%)	-	1 (3,8%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Hiperglucemia	1 (3,8%)	-	-	-	-	-
ELP	-	1 (3,8%)	1 (3,8%)	-	2 (7,6%)	1 (3,8%)
Hepatotoxicidad	-	1 (3,8%)	-	-	-	-
Temblor					1 (3,8%)	

<sup>\*</sup>Todos los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 2 años, y 3 pacientes por más de 2 años.

n = número de pacientes trasplantados en tratamiento con el ICN correspondiente.

Se presenta el número de reacciones adversas e incidencia de ciclosporina y tacrolimus en el trasplante renal y hepático, en función del tiempo post-trasplante. Entre paréntesis, se expresa la incidencia del evento adverso en porcentaje.

ELP: Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante.

**Tabla 3.** Asignación de causalidad por Algoritmo de Naranjo de las RAM a ciclosporina y tacrolimus en trasplante renal y hepático pediátrico

Asignación por causalidad							
Fármaco RAM Definitivos Probables Posible							
Ciclosporina Tacrolimus	60 46	5 (8,3%) 5 (10.9%)	52 (86,7%) 39 (84.8%)	3 (5%) 2 (4.3%)			

RAM: número total de reacciones adversas a medicamentos. Se expresa el número de eventos observados y entre paréntesis, el porcentaje respecto del total de eventos para cada droga.

centro de trasplante de Argentina, el Hospital de Pediatría JP Garrahan. La lectura retrospectiva de historias clínicas para la identificación de RAM así como la farmacovigilancia activa y el análisis prospectivo implementado

**Tabla 4.** Asignación de severidad de las RAM a ciclosporina y tacrolimus en trasplante renal y hepático pediátrico

Asignación por severidad							
Fármaco RAM Graves Moderadas Leve							
Ciclosporina Tacrolimus	60 46	6 (10%) 5 (10,9%)	36 (60%) 40 (87%)	18 (30%) 1 (2,2%)			

RAM: número total de reacciones adversas a medicamentos. Se expresa el número de eventos observados y entre paréntesis, el porcentaje respecto del total de eventos para cada droga.

desde Marzo de 2011 en nuestro Hospital, han sido los ejes del estudio presentado en este trabajo.

Los principales desafíos que enfrenta actualmente el trasplante es mejorar la calidad de vida a largo plazo, opti-

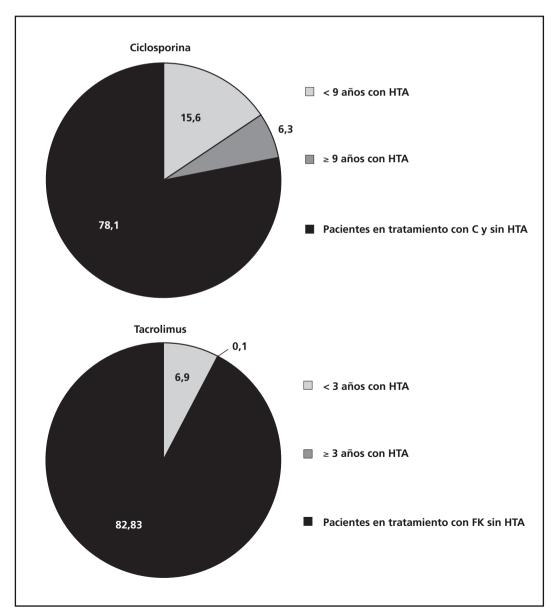


Figura 1. Hipertensión (HTA) en el primer trimestre post trasplante renal y hepático en pacientes con tacrolimus (FK) y ciclosporina (Cy), según edad del paciente.

	Tiempo de Tratamiento (meses)									
	Cy Marca Original					Cy Marc	a genérica			
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24	0-3	3-6	6-9	9-12
Hipertensión	2	2	2	-	-	2	1	-	-	-
Hirsutismo	2	1	-	-	-	-	1	-	_	-
Hiperplasia gingival	-	1	-	-	2	-	-	1	_	-
Nefrotoxicidad	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipomagnesemia	1	-	1	-	-	-	-	-	_	-

**Tabla 5.** Estudio de RAM en el intercambio de marcas comerciales de ciclosporina. Número de casos de reacciones adversas en función del tiempo de tratamiento con cada marca comercial de ciclosporina (Cy)

mizar el manejo de la inmunosupresión y prevenir sus eventos adversos asociados<sup>1</sup>. Para ello, el conocimiento de la farmacología de los medicamentos inmunosupresores, con énfasis en la seguridad de su tratamiento, es fundamental. Dentro de las reacciones adversas a ciclosporina frecuentemente reportadas en niños se encuentran los eventos cosméticos como hiperplasia gingival (33,3%)<sup>17</sup> e hirsutismo (20,7%) 17. En correspondencia, en nuestro estudio reportamos la incidencia de 32% y 28% de hipertrofia gingival e hirsutismo, respectivamente, en pacientes trasplantados renales tratados con ciclosporina. En particular, la incidencia de hiperplasia gingival observada en pediatría es mayor a la reportada en pacientes adultos, dado que nuestros datos indican un 32% de incidencia en correspondencia con los reportes publicados por Kelly D. et al. 17 respecto de lo reportado en adultos entre el 4 y el 16% (Micromedex)8. Si bien es un dato llamativo y podría potencialmente explicarse debido a diferencias en la sensibilidad a los inhibidores de calcineurina entre las poblaciones etarias, este hallazgo debería confirmarse en un número mayor de pacientes pediátricos. A pesar de que los eventos adversos incluyendo el hirsutismo y la hiperplasia gingival pueden ser considerados como de menor relevancia respecto de otros como ELP, estos eventos pueden llevar a la falta de adherencia al tratamiento y por lo tanto perder el injerto.

Por otro lado, nuestros resultados muestran que la incidencia de hipertensión en niños tratados con ciclosporina en trasplante renal y hepático fue del 48% y 71,4% respectivamente. Esto es mayor a lo reportado en literatura para el trasplante hepático (42%) y renal (39%) en el adulto1. Por otro lado, la incidencia de nefrotoxicidad a ciclosporina en trasplante renal fue del 20%, correspondiente con el 21% reportado por otros autores<sup>1</sup>. Por el contrario, hemos observado que la incidencia de nefrotoxicidad a tacrolimus en trasplante hepático pediátrico fue de 15,4%, porcentaje menor al 31,4% reportado en bibliografía para el mismo grupo etario<sup>1</sup>. Resumiendo, los porcentajes de hipertensión, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad en nuestro estudio, son correspondientes a los rangos reportados en literatura para el trasplante renal y hepático en pacientes adultos con trasplante de órgano sólido tratados con inhibidores de calcineurina<sup>8,10,23</sup>.

Ciertas reacciones adversas a inhibidores de calcineurina pueden ser muy graves comprometiendo la vida del paciente. La ELP es una de ellas. Hemos observado que la incidencia de ELP en pacientes menores de 5 años trasplantados hepáticos en tratamiento con tacrolimus fue de 15,4% (4/26), correspondiente con lo reportado en literatura<sup>1</sup>. En particular, el tiempo de presentación de ELP en trasplante hepático pediátrico fue de 19,4 meses, correspondiente con lo presentado en literatura<sup>24</sup>.

Finalmente, analizamos la relación entre la aparición de hipertensión y el sexo de los pacientes. Así, observamos una mayor proporción de niñas que desarrollaron hipertensión por tratamiento con tacrolimus en ambos trasplantes, respecto de los varones. Si bien no existe una diferencia estadísticamente significativa en la relación sexo-aparición de hipertensión, la tendencia parece evidente y debería confirmarse en un estudio que incluya mayor número de pacientes (p < 0,1).

En nuestro estudio observamos una alta probabilidad de que el tratamiento inmunosupresor (95% y 96% del total de reacciones adversas a ciclosporina y a tacrolimus, respectivamente) se encuentre causalmente asociado a la aparición de eventos adversos como los que se reportan en la tabla 3. Este resultado destaca la importancia del seguimiento farmacoterapéutico intensivo de los pacientes trasplantados para optimizar su calidad de vida<sup>25</sup>.

Por último, la naturaleza inevitable de los eventos hallados, dificultaría su prevención, aunque consideramos valiosa esta primera aproximación al estudio de RAM de inhibidores de calcineurina en pediatría, dado su escaso conocimiento en este grupo etario, con necesidades específicas de ampliar su conocimiento para futuros estudios<sup>26</sup>.

Una de las limitaciones del presente estudio es la revisión retrospectiva de historias clínicas ya que depende de la calidad de los registros y de la capacitación del médico tratante para estar alerta a la posible aparición de una RAM, pudiendo identificarla y llevar adelante su diagnóstico y tratamiento. Por ello, si bien hemos implementado un sistema de vigilancia intensiva, esa revisión ha sido una parte significativa del presente reporte y es necesario aclarar que la incidencia de eventos adversos puede estar

subestimada en el presente trabajo así como que la incidencia presentada a partir de nuestros resultados tampoco es la real debido al bajo número de pacientes analizados.

A todos los medicamentos del mercado se les exige estándares de calidad y buenas prácticas de manufactura<sup>27</sup>. Los medicamentos genéricos se declaran intercambiables con innovador si se demuestra equivalencia terapéutica, generalmente a través de estudios de bioeguivalencia. La incorporación reciente de medicamentos genéricos al mercado latinoamericano ha abierto un debate al igual que en Canadá<sup>28</sup>, Europa<sup>6</sup> y Estados Unidos<sup>29</sup>. En nuestro país, la disposición sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia 5358/2012<sup>20</sup>, representa un primer acercamiento a esta problemática. En distintos documentos expedidos por instituciones internacionales se aborda la necesidad de seguimiento estrecho de los pacientes para aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento<sup>30</sup>. Algunas guías recomiendan implementar un monitoreo intensivo como trabajo de rutina durante el período de sustitución de medicamentos con estrecho margen terapéutico, alta variabilidad o que estén destinados a pacientes geriátricos o pediátricos<sup>27,28</sup>. En nuestro trabajo logramos aproximarnos a las sugerencias internacionales. Así, monitorizamos reacciones adversas a ICN y reunimos información sobre eficacia y seguridad a través de farmacovigilancia intensiva, focalizando en aquellos pacientes sujetos a intercambio de marca comercial. Los resultados que se observan con la marca genérica son preliminares ya que es necesario aumentar el número de individuos y el tiempo de seguimiento, profundizando en la certidumbre respecto de la marca comercial que recibe el paciente.

Dados los resultados discutidos en el presente estudio, destacamos la necesidad de realizar estudios de farmacovigilancia y farmacocinética intensivos en pacientes pediátricos con trasplante de órgano sólido y, muy especialmente, en aquellos que por diversas razones intercambien entre marcas comerciales. La incidencia de las RAM a inhibidores de calcineurina en pacientes pediátricos con trasplante renal y hepático, dejó de ser un dato desconocido en nuestra población y, si bien es información preliminar, es muy valiosa para la práctica clínica.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

## Fuente de financiamiento

Beca Ramón Carrillo-Oñativia, Ministerio de Salud de la Nación Argentina; Beca de la Fundación Garrahan, Hospital de Pediatría JP Garrahan.

## **Bibliografía**

 Henry M L; Cyclosporine and Tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. Clin Transplant. 1999;13(3):209-20.

- Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: a review. Transplant. 2002;73(Supl. 9):3-11.
- 3. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. Drugs 1993;46:746-96.
- Halloran P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004;351:2715-29.
- Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, Sweet SC, Corris PA, McNeil K, et al. Generic Drug Immunosuppression in Thoracic Transplantation: An ISHLT Educational Advisory. J Heart Lung Transplant. 2009; 28(7):655-60.
- Van Gelder T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations of generic substitution of immunosuppressive drugs. Transpl Int. 2011;24(12):1135-41.
- Marquet P, Is pharmacokinetic or pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy necessary? Clinical Chemistry. 2010; 56(5):736-9.
- 8. Micromedex Health Care series. Drugs database. Thomson series (acceso Marzo 2011). Disponible en: www.thomsonhc.com
- Ficha técnica NEORAL® (Acceso Julio 2013) Disponible en http: //www.pharma.us.novartis.com/cs/www.pharma.us.novartis.com/ product/pi/pdf/neoral.pdf
- 10. Ficha técnica PROGRAF®, (Acceso Julio 2013) disponible en http://www.rxlist.com/prograf-drug.htm
- Vincenti F, Jensik S, Filo R, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. Transplantation. 2002;73(5):775-82.
- 12. Jordan M, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury V, Rhandhawa P, Carrieri G, et al. FK506 «Rescue» For resistant rejection of renal allografts under primary Cyclosporine immunosuppression. Transplantation. 1994;57(6):860-5.
- Höcker B, Tönshoff B. Treatment strategies to minimize or prevent chronic allograft dysfunction in pediatric renal transplant recipients: an overview. Paediatr Drugs. 2009;11(6):381-96.
- Tredger JM, Brown NW, Dhawan A. Calcineurin inhibitor sparing in paediatric solid organ transplantation: managing the efficacy/toxicity conundrum. Drugs. 2008;68(10):1385-414.
- Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. Paediatr Drugs. 2007;9(3):165-74.
- Leroy S, Isapof A, Fargue S, Fakhoury M, Bensman A, Deschênes G, et al. Tacrolimus nephrotoxicity: beware of the association of diarrhea, drug interaction and pharmacogenetics. Pediatr Nephrol. 2010;25(5):965-9.
- 17. Kelly D. Safety and efficacy of tacrolimus in pediatric liver recipients. Pediatr Transplant. 2011;15(1):19-24.
- Fernández Llamazares C, Manrique Rodríguez S, Sanjurjo Sáez M. Seguridad en el uso de medicamentos en pediatría. Arch Argent Pediatr. 2011;109(6):510-8.
- OMS Organización Mundial de la Salud, 2004. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. (Acceso Marzo 2013) Disponible en http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf
- Disposición Buenas prácticas de Farmacovigilancia A.N.M.A.T. (Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica) 5358/2012. (Acceso Diciembre 2012) disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin\_anmat/BO/Disposicion\_5358-2012.pdf.
- 21. Uppsala Monitoring Centre. Who Programme for International Drug Monitoring (Acceso Junio 2012) Disponible en www.who. pharmasoft.se/ who progr.html.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.
- Emre S, Genyk Y, Schluger L, Fishbein T, Guy S, Sheiner P, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. Transpl Int. 2000; 13(1): 73-8.

- 24. Molmenti EP, Nagata DE, Roden JS, Squires RH, Molmenti H, Fasola CG, et al. Post-transplant lymphoproliferative syndrome in the pediatric liver transplant population. Am J Transplant. 2001;1(4):356-9.
- Talbot J, Aronson J. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice. John Wiley and Sons, 6ta Ed. 2011.
- Assessment of the paediatric needs nephrology. List of paediatric needs. Paediatric Working Party. EMA, disponible en http://www. ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Other/2009/10/WC 500004035.pdf, ingreso agosto 2013.
- 27. Resolución Mercosur GMC Nº 15/09 «Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos y mecanismos de implementación en el ámbito del MERCOSUR (Derogación de las Res. GMC Nº 14/96 y 61/00)» BO 24/09/10 (Acceso julio 2012) disponible en

- http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/anexos/170000-174999/172502/norma.htm
- 28. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJ, Dipchand Al, Heywood NM, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: A Canadian perspective. Transplantation. 2012;19:657-65.
- Gary B. History of Bioequivalence for Critical Dose Drugs. Director Office of Pharmaceutical Science. Abril 2010. (Acceso Junio 2011) Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforP harmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM209319.pdf
- Abdulnour H, Araya C, Dharnidharka V. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. Pediatr Transplant. 2010;14(8): 1007-11.





## **ORIGINALES**

## Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura

M. Gaspar Carreño<sup>1</sup>, C. Gavião Prado<sup>2</sup>, F. Torrico Martín<sup>3</sup>, J. F. Márquez Peiró<sup>4</sup>, F. Navarro Ferrer<sup>5</sup> y V. Tudela Ortells<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Doctora en Farmacia. Jefe Servicio Farmacia Hospital Intermutual de Levante. Valencia. <sup>2</sup> Departamento de Farmacia. CEU Universidad Cardenal Herrera. Valencia. <sup>3</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. Valencia. <sup>4</sup> Doctor en Farmacia. Jefe Farmacia Hospital Perpetuo Socorro de Alicante. <sup>5</sup> Servicio de Farmacia Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao. <sup>6</sup> Jefe de Servicio de Medicina Física y de Rehabilitación.

## Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo es establecer un procedimiento normalizado de utilización y conservación de fármacos, dietoterápicos y productos cosméticos en envases multidosis. *Método:* Se procede a elaborar una tabla resumen de los fármacos, dietoterápicos y productos cosméticos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital disponibles en envases multidosis y se recopilan informaciones de conservación y período de validez de los ítems seleccionados mediante consulta a las fichas técnicas de los productos, consulta a laboratorios o revisión bibliográfica.

Resultados: Se ha revisado un total de 205 envases multidosis incluídos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del Hospital. Se ha elaborado un procedimiento normalizado de trabajo con instrucciones generales y tabla de recomendaciones para los casos de no disponer de información.

Conclusiones: En conclusión, con el presente estudio se facilita información sobre el período de validez y conservación de los envases multidosis tras su apertura. Esta información deberá mantenerse siempre disponible y actualizada.

## PALABRAS CLAVE

Envases multidosis; Estabilidad; Apertura; Conservación de fármacos; Servicio de Farmacia Hospitalaria

Farm Hosp. 2013;37(6):450-468

## Recommendations for the preservation and good-foruse period of multi-dose containers after being opened

## **Abstract**

Objective: The aim of this work is to establish the standard procedure for use and preservation of drugs, dietary products and cosmetic products in multi-dose containers. Method: a summary table containing all the drugs, dietary and cosmetic products included in the hospital vademecum available in multi-dose containers was elaborated and information on preservation and good-for-use periods was gathered from the products technical sheets, consultation to the pharmaceuticals companies, and literature search.

Results: 205 pharmaceutical specialties and magisterial formulations elaborated at the hospital were reviewed. A standardized working procedure was created with general instructions and a table of recommendations in case of missing information. Conclusions: with the present study, the information on the good-for-use period and preservation of multi-dose containers after being opened is improved. This information should always be kept available and updated.

## **KEYWORDS**

Multi-dose containers; Stability; Opening; Preservation of drugs; Hospital Pharmacy Department

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.829

Farm Hosp. 2013;37(6):450-468

Correo electrónico: mgaspar@hilevante.com (Marisa Gaspar Carreño).

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

## Introducción

El farmacéutico de hospital, es uno de los profesionales responsables del cuidado integral del paciente y tiene entre sus funciones el garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos en beneficio de la calidad asistencial. Además, la Ley 29/2006¹, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establece como una de sus funciones, el garantizar la correcta conservación de los medicamentos. Todo ello, seguridad, eficacia y correcta conservación pueden verse comprometidas cuando el medicamento está acondicionado como envase multidosis, ya que su caducidad, calidad, seguridad y condiciones de conservación pueden variar a las del producto original, una vez abierto<sup>2,3</sup>.

Los medicamentos en envases multidosis son unos de los que más se ven afectados por inadecuada conservación y utilización. Varios factores pueden influir en su estabilidad y las alteraciones pueden suponer riesgos potenciales para el paciente relacionados con la efectividad, la seguridad por contaminación microbiológica, la potencia o vida útil reducida y/o alteraciones por toxicidad de productos de degradación<sup>2-5</sup>, sobre todo cuando el medicamento se administra por vía parenteral<sup>5</sup>.

Por todo ello, es necesario poder disponer de información actualizada o, en su defecto, de unas recomendaciones generales<sup>5-9</sup> que permitan adoptar las medidas necesarias para garantizar la calidad y seguridad de su uso.

Teniendo en cuenta la importancia de la actualización de estos datos y la demanda de informaciones por otros profesionales de salud del hospital, se propuso en la Comisión de Farmacia y en Comisión Clínica, elaborar una tabla-resumen con los fármacos, dietoterápicos y productos cosméticos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital (GFT) con sus respectivas recomendaciones de conservación y caducidad una vez abiertos. Así como un procedimiento normalizado para este tipo de artículos garantizando la difusión del mismo.

El objetivo de este trabajo fue establecer un procedimiento normalizado de utilización y conservación de fármacos y cosméticos en envases multidosis para asegurar su correcta conservación y garantizar la adecuada difusión del mismo a los profesionales sanitarios del hospital.

## Método

Se realizó una revisión bibliográfica de los trabajos previamente publicados respecto al tema en la base de datos PubMed. Para elaborar la tabla resumen se seleccionaron los fármacos, dietoterápicos y productos cosméticos incluidos en la GFT del hospital disponibles en envases multidosis. La información se recopiló mediante consulta a las fichas técnicas de los productos<sup>10</sup> y, en caso de ausencia de datos se ha contactado con los laboratorios fabricantes, vía teléfono o correo electrónico.

## Resultados

Se ha revisado 205 envases multidosis, que fueron clasificadas según la vía de administración: vías oral, oftálmica, tópica, subcutánea, parenteral, inhalatoria, ótica. Se ha incluido también una sección de las formulas magistrales elaboradas en el Hospital (Tabla 1). La tabla

Tabla 1. Tabla resume	Tabla 1. Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura					
Especialidad farmacéutica	Principio activo	a oral: jarabes, soluciones y : Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto		
Apiretal® 30 ml gotas	Paracetamol	Ern	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	3 meses (dl-t)		
Atarax® 125 ml solución	Hidroxizina	UCB Pharma	No requiere condiciones especiales (FT)	2 años (dl-t)		
Cedax® suspensión 30 ml	Ceftibuteno	Merck Sharp And Dohme	Nevera (2-8°C) (FT)	14 días (FT)		
Depakine® 200 mg/ml solución	Valproato sodio	Sanofi Aventis	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)		
Dogmatil® (25 mg/5 ml) 200 ml sol (B)	Sulpirida	Sanofi Aventis	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)		

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

Especialidad	Principio	Laboratorio	Conservación	Caducidad
farmacéutica	activo	fabricante	envase abierto	envase abierto
Duphalac <sup>®</sup> 800 ml solución	Lactulosa	Abbott	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Efortil <sup>®</sup> 7,5 mg/ml Gotas 15 ml	Etilefrina	Boehringer Ingelheim	No requiere condiciones especiales (dl)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Flutox® 200 ml solución	Cloperastina	Zambon	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Fosfosoda® 45 ml frasco	Sodio Dihidrogenofosfato, Fosfato Disodio Dodecahidrato	Casen-Fleet	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Haloperidol <sup>®</sup> 2 mg/ml 15 ml sol	Haloperidol	Kern Pharma	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Hidropolivit® gotas	Nicotinamida, Tocoferol Acetato, Piridoxina, Colecalciferol, Biotina, Riboflavina, Ascorbico Ac., Retinol	Menarini	Temperatura inferior a 25°C (dl)	6 meses (dl)
Motilium® jbe 200ml sol	Domperidona	Dr. Esteve	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (FT)
Motosol® 200 ml sol	Ambroxol	Boehringer Ingelheim	No requiere condiciones especiales (dl)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Mycostatin <sup>®</sup> 100000 u.i. suspen	Nistatina	Bristol Myers Squibb	Temperatura inferior a 25°C (FT)	7 días (FT)
Oraldine <sup>®</sup> 200 ml solución	Hexetidina	Johnson & Johnson	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Primperan <sup>®</sup> 1 mg/5 ml 250 ml sol	Metoclopramida	Sanofi Aventis	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Resource instant protein® 400 g	Producto de nutrición	Nestlé Healthcare	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	1 mes (dl-T)
Risperidona 30 ml frasco	Risperidona	Kern Pharma	Temperatura inferior a 25°C, no congelar (FT)	6 meses (FT)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

	Via	oral: jarabes, soluciones y	suspensiones	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Rivotril® 2,5 mg/ml solución	Clonazepam	Roche Farma	Temperatura inferior a 30°C (FT)	120 días (FT)
Tramadol 30 ml Solución	Tramadol	Meda Pharma	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Trinispray <sup>®</sup> Solución 400 mcg Spray	Nitroglicerina	Sanofi Aventis	No requiere condiciones especiales (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (FT)
Uralyt-Urato <sup>®</sup> 280 g Granulado	Ácido cítrico Citrato potásico	Rottapharm Madaus	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Vitamina D3 10 ml Solución	Vitamina D3 Colecalciferol	Kern Pharma	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
		Vía oftálmica: colirios o	ftálmicos	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Acular® 0,50% 5 ml colirio	Ketorolaco	Allergan	Temperatura inferior a 25°C (FT)	28 días (FT)
Alphagan® 5 ml colirio	Brimonidina	Allergan	Temperatura inferior a 25°C (FT)	28 días (FT)
Azopt <sup>®</sup> 10 mg/ml colirio	Brinzolamida	Alcon Cusi	No requiere condiciones especiales (FT)	28 días (FT)
Colircusi anestésico® doble	Oxibuprocaina, Tetracaina	Alcon Cusi	Temperatura ambiente (P)	1 mes (P)
Colircusi antiedema® 5%	Sodio cloruro	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Colircusi Atropina® 1%	Atropina	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Colircusi Ciclopléjico® 1%	Ciclopentolato	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Colircusi Cloranfenicol® 0,5%	Cloranfenicol	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Colircusi de Icol®	Cloranfenicol, Dexametasona	Alcon Cusi	Nevera (2-8°C) (P)	1 mes (P)
Colircusi Fenilefrina®	Fenilefrina	Alcon Cusi	Nevera (2-8°C) (P)	1 mes (P)
Colircusi Fluoresceina® 2%	Fluoresceina	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Colircusi Fluotest® 3 ml gotas	Oxibuprocaina, Fluoresceina	Alcon Cusi	Nevera (2-8°C) (P)	1 mes (P)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

	١	/ía oftálmica: colirios o	ftálmicos	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Colircusi Gentamicina® 0,6%	Gentamicina	Alcon Cusi	No requiere condiciones especiales (FT)	28 días (FT)
Colircusi Pilocarpina® 2%	Pilocarpina	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Colircusi Tropicamida® 1% gotas	Tropicamida	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Cusimolol® 0,25% colirio	Timolol	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (FT)	1 mes (FT)
Cusimolol® 0,50% colirio	Timolol	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (FT)	1 mes (FT)
Dicloabak <sup>®</sup> 1 mg/ml. Gotas	Diclofenaco sódico	Laboratoires Thea	Temperatura inferior a 25°C (FT)	8 semanas (FT)
FML® 5 ml colirio	Fluorometolona	Allergan	Temperatura inferior a 25°C (P)	28 días (dl)
Hyaldrop Advance® 10 ml	Hialuronato sódico	Bausch & Lomb	Temperatura inferior a 25°C (P)	3 meses (P)
Maxidex <sup>®</sup> 0,1% 5 ml colirio	Dexametasona	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Ocubrax® 5 ml colirio	Tobramicina, Diclofenaco sódico	Alcon Cusi	No requiere condiciones especiales (FT)	1 mes (P)
Oculotect® colirio 5% 10ml	Polividona	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (FT)	28 días (FT)
Oftacilox® 0,3% colirio	Ciprofloxacino	Alcon Cusi	No requiere condiciones especiales (FT)	28 días (FT)
Oftacilox® 3,5 gr pda	Ciprofloxacino	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (FT)	28 días (FT)
Oftalmolosa Cusi <sup>®</sup> antidema	Sodio cloruro	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	28 días (P)
Oftalmowell® 5 ml gotas	Gramicidina, Neomicina, Polimixina B	Ucb Pharma	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Recugel® 10 g gel	Dexpantenol	Bausch & Lomb	Temperatura inferior a 25°C (P)	6 semanas (P)
Tobradex® 5 ml colirio	Tobramicina, Dexametasona	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Tobrex® 0,3% colirio	Tobramicina	Alcon Cusi	No requiere condiciones especiales (FT)	28 días (FT)
Vigamox® 0,5% colirio 5 ml	Moxifloxacino	Alcon Cusi	No requiere condiciones especiales (FT)	28 días (FT)
Viscofresh® 1% monodosis	Carmelosa sódica	Allergan	Temperatura inferior a 25°C (FT)	Desechar inmediatamente (F

		Vía oftálmica: colirios o	ftálmicos	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Xalatan® 2,5 ml colirio	Latanoprost	Pfizer	Temperatura inferior a 25°C (FT)	28 días (FT)
	١	/ía oftálmica: pomadas	oftálmicas	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Lacryvisc <sup>®</sup> 0,3% 10g gel	Carbomero	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	28 días (P)
Oftacilox® 3,5 gr pomada	Ciprofloxacino	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (FT)	28 días (FT)
Oftalmolosa Cusi® antiedema	Cloruro sódico	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	28 días (P)
Oftalmolosa Cusi de Icol® pda	Cloranfenicol, Dexametasona	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Oftalmolosa Cusi Eritromicina®	Eritromicina	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
Oftalmolosa Cusi Gentamicina®	Gentamicina	Alcon Cusi	Temperatura inferior a 25°C (FT)	28 días (FT)
Pomada oculos epitelizante®	Gentamicina sulfato Metionina Retinol palmitato	Laboratorios Thea	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (P)
Terra-cortril® otico-oftal.	Oxitetraciclina, Hidrocortisona, Polimixina B	Farmasierra	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Terramicina® pda oftálmica 3,5g	Oxitetraciclina Clorhidrato	Farmasierra	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Tobrex® 0,3% unguento	Tobramicina	Alcon Cusi	No requiere condiciones especiales (FT)	28 días (FT)
Zovirax <sup>®</sup> pda oftalmico 4,5 g	Aciclovir	Stiefel Farma	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (P)
	Vía tópica: cr	emas, lociones, pomada	as y soluciones tópicas	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Aciclovir 2 gr crema EFG	Aciclovir	Kern Pharma	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

Especialidad	Principio	Laboratorio	Conservación	Caducidad
farmacéutica	activo	fabricante	envase abierto	envase abierto
Babylaude Sudaminas® 150 ml	Producto Cosmético	Cumlaude	Temperatura inferior a 25°C (P)	8 meses (dl)
Bactroban® 15g pomada	Mupirocina	Stiefel Farma	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Betadine® gel 30 gr	Povidona lodada	Meda Pharma	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (P)
Betnovate® 0,1% solucion	Betametasona 17- Valerato	Industrial Farmaceutica Cantabria	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Bioselenium® 2,5% susp 100 ml	Selenio sulfuro	Uriach Aquilea Otc	Temperatura inferior a 25°C (FT)	1 año (dl-t)
Blastoestimulina® 30 g pomada	Extracto de Centella asiática y Neomicina	Almirall	No requiere condiciones especiales (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Canesten® 30 g crema	Clotrimazol	Bayer Hispania	No requiere condiciones especiales (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Celestoderm® Gentamicina pda	Betametasona Gentamicina	Merck Sharp and Dohme	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Celestoderm® V 0,05% pda 30 gr	Betametasona	Merck Sharp and Dohme	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Ceneo® 0,1% 30 g crema	Hidrocortisona butirato	Laboratorio Dr. Esteve	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Ciclochem® uñas 3 g solución	Ciclopirox	Ferrer Internacional	Temperatura inferior a 25°C (FT)	6 meses (FT)
Clovate® crema 15 g	Clobetasol	Industrial Farmaceutica Cantabria	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (FT)
Cohortan rectal® 30 g pomada	Hidrocortisona Tirotricina Isopropilbenzatropina mesilato	Laboratorio Reig Jofre	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

	Via topica: c	remas, lociones, pomada	s y soluciones topicas	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Crema masaje neutra	Crema masaje neutra	AJB Medico Distribuicion	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Dalacin® tópico 30 ml solución	Clindamicina	Pfizer	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Decloban <sup>®</sup> 15 g pomada	Clobetasol	Teofarma	Temperatura inferior a 25°C (FT)	2 meses (FT)
Deripil® 2% solución 70 ml	Eritromicina	Laboratorio Reig Jofre	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	12 meses (dl-t)
Diprogenta® 30 g crema	Betametasona Gentamicina	Merck Sharp and Dohme	No requiere condiciones especiales (FT)	3 meses (dl)
Diprosalic <sup>®</sup> 60 ml solución	Betametasona Ácido salicílico	Merck Sharp and Dohme	No requiere condiciones especiales (FT)	3 meses (dl)
Emla <sup>®</sup> 30 g crema	Lidocaína Prilocaína	Astrazeneca	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (FT)
Epistaxol <sup>®</sup> 10 ml solución	Fenazona, Rutosido, Nafazolina Hidrocloruro, Epinefrina	Medical	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Feparil <sup>®</sup> 50 g gel	Salicilato Dietilamina Escina	Rottapharm	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Flogoprofen® gel 60 g	Etofenamato	Chiesi España	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (FT)
Fucidine® 30 gr pomada	Fusidato Sodio e Hidrocortisona acetato	Leo Pharma	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (FT)
Furacin® 0,2% pomada 100 g	Nitrofural	Seid	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Gevramycin <sup>®</sup> 15 mg	Gentamicina	Merck Sharp and Dohme	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Gine-canesten® 2% crema 20 g	Clotrimazol	Bayer Hispania	No requiere condiciones especiales (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

	Vía tópica: c	remas, lociones, pomada	as y soluciones tópicas	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Hirudoid® 1% 40 g gel	Heparinoide Condroitina Sulfato	Laboratorio Stada	Temperatura inferior a 25°C (FT)	12 meses (dl)
Hirudoid® 1% 40 g pda	Heparinoide Condroitina Sulfato	Laboratorio Stada	Temperatura inferior a 25°C (FT)	12 meses (dl)
Iruxol mono <sup>®</sup> 15 g pomada	Clostidiopeptasa A Proteasa	Smith Andnephew	Temperatura inferior a 25°C (FT)	3 meses (dl-t)
Iruxol neo® 15 g pomada	Clostidiopeptasa A Neomicina sulfato	Smith Andnephew	Temperatura inferior a 25°C (FT)	3 meses (dl-t)
Kelual® 50 ml emulsión	Keluamida	Ducray	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Kelual® d.s 40 ml tubo	Keluamida	Ducray	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Lactisona® 2,5% 60 ml loción	Hidrocortisona	Stiefel Farma	Temperatura inferior a 25°C (P)	2 años (dl-t)
Lactum leche hidrat® 200 ml fras	Producto cosmético	Uni Pharma	Temperatura inferior a 25°C (P)	12 meses (dl)
Lamisil® tópico 30 g pomada	Terbinafina	Novartis	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Lexxema® 30g pomada	Metilprednisolona	Italfarmaco	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Lexxema® 50 g emulsión	Metilprednisolona	Italfarmaco	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Lexxema® 50 ml sol	Metilprednisolona	Italfarmaco	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Lexxema® 60 g crema	Metilprednisolona	Italfarmaco	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Lexxema® crema 30 g	Metilprednisolona	Italfarmaco	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Linitul® 30 g pomada	Bálsamo de Perú y Aceite de ricino	Bama Geve	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

	via topica: cr	emas, lociones, pomada	s y soluciones topicas	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Lubricante urológico® 25 g p	Tetracaina <b>da</b>	Merck Sharp and Dohme	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Menaderm <sup>®</sup> simple 30 g pda	Beclometasona	Menarini	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Menaderm <sup>®</sup> simple 60 g ungüento	Beclometasona	Menarini	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Menaderm® simple 60 ml loción	Beclometasona	Menarini	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Menalind® 200 ml spray oleoso	Producto cosmético	Hartmann	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Mitosyl <sup>®</sup> pomada 65 g (carena)	Retinol, Colecalciferol, Óxido de Zn	Sanofi-Aventis	Temperatura inferior a 30°C (P)	5 años (dl-t)
Panfungol® 2% 100 ml gel	Ketoconazol	Laboratorio Dr. Esteve	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Panfungol <sup>®</sup> 30 g crema	Ketoconazol	Laboratorio Dr. Esteve	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Panfungol® 30 ml suspensión	Ketoconazol	Laboratorio Dr. Esteve	Temperatura entre 15-30°C (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Peitel® 0,25% 30 g pomada	Prednicarbato	Ferrer internacional	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (FT)
Peitel <sup>®</sup> 30 g crema	Prednicarbato	Ferrer internacional	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (FT)
Polaramine® 20 g pomada	Alantoina, Dexclorfeniramina	Merck Sharp and Dohme	Temperatura inferior a 25°C (P)	1 mes (dl)
Rinobanedif <sup>®</sup> 10 g pomada	Bacitacina, Fenilefrina Neomicina, Prednisolona	Bayer Hispania	No requiere condiciones especiales (P)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

Especialidad	Principio	Laboratorio	Conservación	Caducidad
farmacéutica	activo	fabricante	envase abierto	envase abierto
Sebiprox <sup>®</sup> 100 ml champú	Ciclopirox olamina	Stiefel Farma	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Silvederma® 500 g pda	Sulfadiazina Argentica	Aldo Union	Temperatura inferior a 25°C (dl)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Silvederma® 50 g pomada	Sulfadiazina Argentica	Aldo Union	Temperatura inferior a 25°C (dl)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Talco ausonia® 200 g polvo	Talco	Ausonia	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (P)
Terra-cortril® 14,2 g pomada	Oxitetraciclina Hidrocortisona	Farmasierra	Temperatura entre 15-30°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Terramicina® 14,2 g pomada	Oxitetraciclina Polimixina B	Farmasierra	Temperatura entre 15-30°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Thiomucase® crema anticelulitic	Producto cosmético	Almirall	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Up® jabón líquido ac lactico	Jabón Líquido Ácido Láctico	Unipharma	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Vaselina esterilizada 20 g pda	Vaselina	Braun	No requiere condiciones especiales (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (P)
/aspit® 0,75% 30 g pomada	Fluocortina Butilo	Bayer Hispania	No requiere condiciones especiales (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Voltaren® emulgel	Diclofenaco Sódico	Novartis	Temperatura entre 15-30°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)

Clorhexidina soluc.

Acuosa 1%

Clorhexidina

		Vía tópica: sprays to	ópicos	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Cloretilo chemirosa spray	Cloruro de Etilo	Laboratorios Ern	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Flogoprofen <sup>®</sup> spray 100 ml	Etofenamato	Chiesi España	No requiere condiciones especiales (FT)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Guante blanco® 150 ml spray	Producto Cosmético	OTC Iberica	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (P)
Silvederma® 1% 50 ml aerosol	Sulfadiazina Argentica	Aldo Union	Temperatura inferior a 25°C (dl)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
	Vía t	ópica: antisépticos y d	esinfectantes	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Agua oxigenada 10 vol.	Agua oxigenada	Betamadrileño	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Alcohol 70% 500 ml solución	Alcohol 70%	Betamadrileño	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Alcohol romero	Alcohol	Betamadrileño	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Betadine <sup>®</sup> solución dermica	Povidona lodada	Meda Pharma	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (P)
Betadine® vaginal 125ml frasco	Povidona lodada	Meda Pharma	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	La misma del envase siempre que las condiciones sean las idóneas (P)
Clorhexidina sol. alcoh c/p 1%	Clorhexidina	Bohm	Temperatura inferior a 25°C (P)	6 meses (P)
Clorhexidina sol. alcoh s/p 1%	Clorhexidina	Bohm	Temperatura inferior a 25°C (P)	6 meses (P)
Clorhexidina soluc acuosa 2%	Clorhexidina	Bohm	Temperatura inferior a 25°C (P)	3 meses (P)

Bohm

Temperatura inferior

a 25°C (P)

3 meses (P)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

	Vía t	ópica: antisépticos y d	esinfectantes	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Hibiscrub® 4%	Clorhexidina Digluconato	Molnlycke	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Orsan® jabón quirúr. Antiseptic	Povidona Iodada	Yatro Medical	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Solución hidroalcohólica (500 o 800 ml)	Alcoholes Triclosan	Proder	Temperatura inferior a 25°C (P)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
	V	ía subcutánea: insulin	as y otros	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Forsteo® 20 mcg/ 80 mcl pluma 3 ml	Teriparatida	Lilly	Nevera (2-8°C) (FT)	28 días (FT)
Insulina Actrapid Innolet®	Insulina Soluble Neutra Rápida	Novo Nordisk	Temperatura inferior a 30°C (P)	6 semanas (P)
Insulina Actrapid Regular®	Insulina Soluble Neutra Regular	Novo Nordisk	Temperatura inferior a 25°C (P)	6 semanas (P)
Insulina Aspart Novorapid Flex®	nsulina Aspart Rapida	Novo Nordisk	Temperatura inferior a 30°C (P)	28 días (P)
Insulina Humalog Lispro® 100 ui	Insulina Lispro	Lilly	Temperatura inferior a 25°C (P)	28 días (P)
Insulina Humalog Mix 50®	Insulina Lispro protamina	Lilly	Temperatura inferior a 30°C (P)	28 días (P)
Insulina Insulatard Flexpen®	Insulina Isofánica Humana Prb	Novo Nordisk	Temperatura inferior a 25°C (P)	6 semanas (P)
Insulina Lantus Solostar®	Insulina Glargina	Sanofi	Temperatura inferior a 25°C (P)	28 días (P)
Insulina Levemir Flexpen®	Insulina Detemir	Novo Nordisk	Temperatura inferior a 25°C (P)	6 semanas (P)
Insulina Mixtard 30®	Insulina Regular/ Isofánica	Novo Nordisk	Temperatura inferior a 30°C (P)	6 semanas (P)
Insulina Novomix 30®	Insulina Aspart protámina	Novo Nordisk	Temperatura inferior a 25°C (P)	28 días (P)
Heparina sódica 1% 5 ml 100 via	Heparina	Rovi	Temperatura inferior a 25°C (FT)	Desechar inmediatamente (FT)
Heparina sódica 5% EFG	Heparina	Rovi	Temperatura inferior a 25°C (FT)	Desechar inmediatamente (FT)

Tabla 1. Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras ape	ertura
(continuación)	

· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	<u> </u>	Vía tópica: gotas ót	 :icas	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Cetraxal® 0,3% 10 ml (oticas)	Ciprofloxacino	Salvat	No requiere condiciones especiales (P)	1 mes (P)
Cetraxal plus otico 0,3/0,025%	<sup>®</sup> Ciprofloxacino, Fluocinolona	Salvat	Temperatura inferior a 30°C (FT)	1 mes (FT)
	Vía inhal	atoria y nasal: aerosoles,	gotas y pomadas	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Atrovent® 20 mcg envase	Ipratropio Bromuro	Boehringer Ingelheim	Temperatura inferior a 50°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Budesonida 200 mcg inhalad EFG	Budesonida	Aldo Union	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Bactroban® nasal 3 gr pomada	Mupirocina	Stiefel Farma	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Budesonida nasal EFG	Budesonida	Aldo Union	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Formoterol 12 mcg inhalac	Formoterol	Aldo Union	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Inaladuo <sup>®</sup> (25/250 mcg) inhalac	Fluticasona Propionato, Salmeterol Xinafoato	Glaxosmithkline	Temperatura inferior a 25°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Minurin® nasal 5 ml inhalac	Desmopresina	Ferring	Temperatura inferior a 25°C (FT)	4 semanas (FT)
Pulmicort turbuhaler® 400 mcg	Budesonida	Astrazeneca	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
Salbutamol EFG envase	Salbutamol	Aldo Union	Temperatura inferior a 30°C (FT)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl)
Symbicort turbuhaler® 160/4,5	Budesonida, Formoterol Fumarato Dihidrato	Astrazeneca a 30°C (FT)	Temperatura inferior	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

	Vía inhala	toria y nasal: aerosoles	, gotas y pomadas	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Utabon® gotas	Oximetazolina	Uriach Aquilea	Temperatura inferior a 25°C (FT)	30 días (dl)
Xilonibsa® 10 % 30g inhalac	Lidocaina	Inibsa	Temperatura inferior a 25°C (dl-t)	La misma del envase, siempre que las condiciones sean las idóneas (dl-t)
		Fórmulas magistra	ales	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
Aceite vaselina 100 ml frasco	Aceite vaselina	Formula Magistral	Temperatura ambiente	1 año (CB)
Acido boricado a saturación 5%	Ácido bórico	Formula Magistral	Temperatura ambiente	3 meses (CB)
Agua sulfatada 0,1% frasco	Sulfato de zinc, Sulfato de cobre	Formula Magistral	Temperatura ambiente	15 días (CB)
Ciprofloxacino uso tópico	Ciprofloxacino	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	3 meses (CB)
Cocktail mucositis I 250 ml	Mycostatin, Scandinisba, Urbason	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	8 días (CB)
Cocktail mucositis III 250 ml	Mycostatin, Scandinisba, Oraldine	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	8 días (CB)
Cocktail mucositis V 250 ml	Mycostatin, Scandinisba, Oraldine, Urbason	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	8 días (CB)
Cocktail mucositis II 250 ml	Scandinisba, Oraldine	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	8 días (CB)
Colirio Vancomicina 3,3%	Vancomicina	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	8 días (CB)
Descontaminacion digestiva (dds)	n Anfotericina B, Colistina, Tobramicina	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	7 días (CB)
Dexametasona 1 mg/ml jarabe	Dexametasona	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	3 meses (CB)
Dimetilsulfoxido (DMSO) gel	DMSO	Formula Magistral	Temperatura ambiente	3 meses (CB)
Eosina acuosa 2% 100 ml	e Eosina	Formula Magistral	Temperatura ambiente	7 días (CB)
Eosina alcohólica 125 cc frasco	Eosina	Formula Magistral	Temperatura ambiente	7 días (CB)
Fenol acuoso 6% frasco	Ác. fenico	Formula Magistral	Temperatura ambiente	Desechar inmediatamente (CB)

**Tabla 1.** Tabla resumen de envases multidosis y respectivas condiciones de conservación y período de validez tras apertura (continuación)

		Fórmulas magistra	ales	
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Laboratorio fabricante	Conservación envase abierto	Caducidad envase abierto
GEL LAT (anestésico)	Lidocaina, Adrenalina, Tetraciclina	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	5 meses (CB)
Gluconato calcio en gel 2,5%	Gluconato calcico	Formula Magistral	Temperatura inferior a 25°C	Desechar inmediatamente (CB)
Hiposulfito sódico 2%	Sodio tiosulfato	Formula Magistral	Temperatura ambiente	3 meses (CB)
Ketamina 10 mg/ml soluciór	Ketamina 1	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	1 mes (CB)
Ketamina gel	Ketamina	Formula Magistral	Temperatura ambiente	3 meses (CB)
Minoxidilo 5% solución hidroal	Minoxidilo	Formula Magistral	Temperatura inferior a 25°C	3 meses (CB)
Minoxidilo 2% so 250 ml c/p	I. Minoxidilo	Formula Magistral	Temperatura inferior a 25°C	3 meses (CB)
Sol. oftal glucona calcico 1%	to Gluconato calcico	Formula Magistral	Temperatura inferior a 25°C	Desechar inmediatamente (CB)
Sol. aftas con antibiótico	Lidocaina, Doxicilina	Formula Magistral	Temperatura ambiente	7 días (CB)
Solución aftas sin antibiótico	Lidocaina, Bicarbonato sodio	Formula Magistral	Temperatura ambiente	15 días (CB)
Tobramicina fortificado	Tobramicina	Formula Magistral	Nevera (4-8°C)	7 días (CB)
Vaselina filante 100 g frasco (reenvasada)	Vaselina	Formula Magistral	Temperatura ambiente	Según el envase primario (CB)

(dl): datos facilitados por escrito por el laboratorio. (dl-t): datos facilitados por el laboratorio vía telefónica. (FT): ficha técnica. (P): prospecto. (ME): medicación extranjera. (B): baja comercial. (CB): consulta bibliografía.

incluye el nombre de la especialidad farmacéutica, el principio activo, el laboratorio fabricante, conservación y caducidad del envase abierto.

Además se ha elaborado un procedimiento normalizado de trabajo con instrucciones generales (Figura 1) y una tabla de recomendaciones para los casos de no disponer de información en (Tablas 2 y 3). Estas recomendaciones fueron aprobadas en las Comisiones de Farmacia y Clínica del hospital y distribuidas al personal para su consulta.

#### Discusión

Con el fin de garantizar la correcta conservación de los medicamentos una vez abierto el envase y la seguridad del paciente, se precisa disponer de información actualizada sobre el tiempo de validez de los medicamentos en envases multidosis<sup>2,6</sup>.

Las limitaciones encontradas para el desarrollo del estudio fueron la ausencia de estudios de estabilidad para medicamentos autorizados hace mucho tiempo, y la dificultad para obtener información sobre el periodo de validez tras la apertura del envase.

Se ha detectado la necesidad de proponer programas educativos dirigidos a los profesionales de salud que son responsables de la administración de los medicamentos, teniendo en cuenta la importancia de seguir las recomendaciones de conservación y período de validez<sup>3</sup>. Para garantizar la actuación adecuada según las recomendaciones es importante asegurar que los profesionales comprendan que el cumplimiento de ellas es esencial para prevenir que medicamentos conservados inadecuadamente y/o caducados sean administrados a los pacientes<sup>4</sup>.

Es importante señalar que los nuevos medicamentos que se van añadiendo en la Guía Farmacoterapéutica del

**Figura 1.** Procedimiento normalizado envases multidosis.

#### ENVASES MULTIDOSIS - RECOMENDACIONES CONSERVACIÓN Y PERÍODO DE VALIDEZ Página 1 de 4



Fecha de aprobación: Julio/2013

#### 1. OBJETIVO

Definir las recomendaciones de conservación y período de validez de envases multidosis tras apertura.

#### 2. RESPONSABILIDAD DE APLICACIÓN Y ALCANCE

La responsabilidad de aplicación y alcance de este procedimiento es de todos los profesionales sanitarios del hospital.

#### 3. DEFINICIONES

**Envases multidosis:** Un envase multidosis contiene una cantidad de la preparación suficiente para suministrar al menos dos dosis de la misma.

#### 4. DESCRIPCIÓN

La caducidad de los medicamentos en envases multidosis puede verse alterada al abrir el envase. Deberemos ajustarnos a la nueva caducidad y/o condiciones de conservación cuando así esté especificado en el medicamento.

#### A tener en cuenta:

- ANTES DE ABRIR UN NUEVO ENVASE, REVISAR QUE NO EXISTE YA UN ENVASE EMPEZADO
- AL SER ABIERTO, ANOTAR FECHA DE APERTURA Y DE CADUCIDAD.
- NUNCA SUPERAR LA FECHA DE CADUCIDAD ORIGINAL.
- SIEMPRE QUE SEA POSIBLE EL ENVASE SE MANTENDRA DENTRO DE SU CAJA.
- NO DEBEN CONSERVARSE ENVASES ABIERTOS SIN TAPON, NI AMPOLLAS EMPEZADAS, NI VIALES PINCHADOS CON AGUJA.

A continuación se detalla todas las multidosis que comprenden a especialidades farmacéuticas o fórmulas magistrales del Hospital. Igualmente en este documento se describen recomendaciones del período de validez y conservación de envases multidosis en general, una vez abierto.

NOTA: "en los viales multidosis se debe limpiar siempre la superficie de inyección previa a la inserción de la aguja con alcohol 70 º y una gasa y asegurar la limpieza y ausencia de partículas en la superficie antes de volver a utilizar el vial de nuevo"

Hospital deben ser estudiados individualmente para ser incluidos en la tabla-resumen. Debería tenerse en cuenta esta problemática al seleccionar los formatos de los nuevos medicamentos.

En conclusión, con el presente estudio se facilita información sobre el período de validez y conservación de los envases multidosis tras su apertura. Esta información deberá mantenerse siempre disponible y actualizada tanto en el Servicio de Farmacia como en el resto del hospital para garantizar la adecuada conservación y período de validez y contribuir de ésta forma a aportar mayor seguridad en la administración al paciente, objetivo primordial en la gestión de calidad de los hospitales<sup>2,6</sup>.

Tipo de medicamento	Observaciones	APC res. <sup>7</sup>	SCIAS Hospital de Barcelona (Barcelona) <sup>8</sup>	Hospital Perpetuo Socorro (Alicante) <sup>3</sup>	Clínica IMQ Zorrotzaurre (Bilbao)	Consenso Comisión de Farmacia Hospital Intermutal de Levante (Valencia)
Antisépticos y desinfectantes		-	6-12 meses	6 meses	3-7 días	6 meses
Aerosoles y Inhaladores	Uso individual	3 meses –	18 meses	-	Hasta finalizar tratamiento o alta	Hasta finalizar tratamiento o alta del paciente si las condiciones sean las idóneas
Colirios	Uso individual	28 días	7 días	28 días (salvo fluoresceína: 7 días)	28 días	1 mes
Dieta enteral con tapón		-	-	-	1 día	1 día
Viales con conservante	Ej: Insulinas	-	1 mes	28 días	28 días	28 días
Viales sin conservantes	Ej: Heparina sódica	-	Desechar	Desechar sobrante	Desechar inmediatamente	Desechar inmediatamente
Jarabes, soluciones, gotas orales	Preferentemente uso individual	6 meses	15 días	6 meses (las excepciones se notificarán en la dispensación)	1 mes o alta del paciente	6 meses (las excepciones se notificarán en la dispensación)
Pomadas oftálmicas	Uso individual	-	-	-	28 días	28 días
Pomadas y cremas tópicas	Preferentemente uso individual !Si con antibiótico, antifúngico o antiviral uso individual	1- 3 meses	7 días	1 mes	1 mes	1 mes
Soluciones tópicas	Preferentemente uso individual	6 meses	6-12 meses	1 mes	-	1 mes
Óticas y nasales	Uso individual	3 meses	7 días	-	-	Hasta finalizar tratamient o alta del paciente si las condiciones sean las idóne

**Tabla 3.** Hospital Intermutual de Levante: recomendaciones generales de conservación de medicamentos en envases multidosis una vez abiertos

Tipo de medicamento	Conservación envase abierto
Antisépticos y desinfectantes	Temperatura ambiente
Aerosoles y Inhaladores	Temperatura ambiente
Colirios	Temperatura ambiente o nevera (2-8°C)
Dieta enteral con tapón	En nevera (2-8°C)
Viales con conservante	Temperatura ambiente
Viales sin conservantes	No guardar
Jarabes, soluciones, gotas oral	es Temperatura ambiente
Pomadas oftálmicas	Temperatura ambiente
Pomadas y cremas tópicas	Temperatura ambiente
Soluciones tópicas	Temperatura ambiente
Óticas y nasales	Temperatura ambiente

#### **Bibliografía**

- 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.
- Castellano-Zurera MM, Nuñez-García D, Carrasco-Peralta JA, Torres-Olivera A. Puntos críticos en la conservación y caducidad de medicamentos. Mejoras implantadas por unidades clínicas en procesos de acreditación. Rev Calid Asist. 2011. doi:10.1016/j.cali. 2011.01.004.
- 3. Carrasco JM, Barmés MT, Bermejo MT, De Juana P, García Marco D, Wilhelmi I. Seguimiento en planta de viales multidosis y colirios. Farm Hosp 1995;19(6):342-6.
- Periáñez Parraga L, Gómez-Lobón A, Gamón Runnenberg I, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O Puigventós Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. Farm Hosp. 2011;35(4):190.e1-190.e28.
- Márquez Peiró JF, Valero Alcocer VE, Selva Otaolaurruchi J, González Orts I. Estudio del período de validez de medicamentos en envases multidosis tras su apertura: recomendaciones para su uso eficiente. Farm Hosp. 2013;37(2):173-4.

- Cortacero Almendros M, Sánchez Vallejo S, Pinto Nieto C, Acosta Robles P, Fernández Martín JM, Gimeno Jordá MJ. Diseño de una tabla de estabilidades de fármacos multidosis. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria-Boletín. [citado 15-07-2013]. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones.
- 7. Coventry and Warwickshire. Area Prescribing Committee. Guidance for Expiry Dates for Medicines in Use in Care Homes. [citado 15-07-2013]. Disponible en: : http://www.coventrywarksapc.nhs.uk/DocLib/2fcfe463-61d0-4291-a901-cb8cfed5e818.
- 8. Lacasa C. Caducidad de envases multidosis de medicamentos y otros productos después de abiertos. Protocolo 8.4 SCIAS Hospital
- de Barcelona. [citado 15-07-2013]. Disponible en: http://www.scias.com/pfw\_files/cma/SCIAS/Profesionales/Manuales/HospBarc/Protocols/8.4.pdf.
- 9. Dolan SA, Felizardo G, Barnes S, Cox TR, Patrick M, Ward KS, Arias KM. APIC position paper: Safe injection, infusion, and medication vial practices in health care. Am J Infect Control 2010;38:167-72.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. [citado 15-07-2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichas Tecnicas.do?metodo = detalleForm





#### **ORIGINALES**

## Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos

M.ª J. Otero López<sup>1</sup>, T. Bermejo Vicedo<sup>2</sup>, A. M. Moreno Gómez<sup>1</sup>, M. A. Aparicio Fernández<sup>1</sup>, L. Palomo Cobos<sup>3</sup> y Grupo de Trabajo TECNO de la SEFH\*

<sup>1</sup> ISMP-España. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca- IBSAL. <sup>2</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. <sup>3</sup> Unidad de Docencia. Área de Salud de Cáceres.

\*Teresa Bermejo Vicedo (coordinadora). Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Ana María Álvarez Díaz. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Carlos Codina Jané. Hospital Clínic de Barcelona. Carmen Encinas Barrios. Hospital General de Ciudad Real. María Queralt Gorgas. Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell. Ana Herranz Alonso. Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Amelia de La Rubia Nieto. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Isabel Martín Herranz. Complejo Hospitalario Juan Canalejo de La Coruña. Julio Martínez Cutillas. Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona. Antonio Monzón Moreno. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

#### Resumen

Objetivo: Conocer el grado de implantación de las prácticas seguras recomendadas para el diseño y utilización de los sistemas automatizados de dispensación (SAD) de medicamentos en los hospitales españoles.

*Método:* Estudio descriptivo que se basó en la cumplimentación voluntaria del "Cuestionario de autoevaluación de la seguridad de los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos", entre el 10-10-2012 y el 10-4-2013. El cuestionario contiene 93 puntos de evaluación agrupados en 14 procedimientos esenciales.

Resultados: En los 36 hospitales participantes la puntuación media del cuestionario fue de 307,8 puntos (66,2% del valor máximo posible [LC 95%: 63,2-69,2]). Los valores porcentuales más bajos se obtuvieron de menor a mayor en los procedimientos esenciales 9, 12, 13, 8, 3, 4 y 11, referentes al establecimiento de directrices para las retiradas excepcionales de medicamentos (28,4%), formación a los profesionales (52%), gestión de riesgos (53%), definición de los procedimientos de retirada (55,3%), uso de SAD conectados a prescripción electrónica (60,9%), información que aparece en pantalla (61,8%) y eliminación de la devolución de medicamentos a los SAD (63,9%), respectivamente. Los hospitales que utilizaban SAD con conexión a prescripción electrónica como sistema principal de distribución presentaron un mayor grado de implantación de prácticas seguras que los que usaban SAD como sistema complementario.

## Analysis of the implementation of safety practices in the automated medication dispensing cabinets

#### **Abstract**

Objective: To determine the degree of implementation of recommended safety practices in the design and use of automated medication dispensing cabinets (ADCs) in Spanish hospitals. *Methods:* A descriptive study based on completion of the "Self-Evaluation Survey on the Safety of Automated Medication Dispensing Systems" from 10/10/2012 to 4/10/2013, at voluntarily participating hospitals. The survey contained 93 items grouped into 14 core processes.

Results: In the 36 participating hospitals the average score for the completed survey was 307.8 points (66.2% of the highest possible score [LC 95% CI: 63.2-69.2]). The lowest scores were obtained for core processes 9, 12, 13, 8, 3, 4 and 11 referring to the establishment of guidelines for medication removed using the override function (28.4%), training for healthcare professionals (52%), risk management (53%), defining removal procedures (55.3%), use of ADCs in connection with electronic prescribing (60.9%), information that appears on ADC screens (61.8%) and eliminating medications being returned to ADCs (63.9%), respectively. The hospitals that used ADCs in connection with electronic prescribing as their principal system for distribution presented a higher level of implantation of safety practices than those that used ADCs as a complementary distribution system.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.1053

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia. Correo electrónico: mjotero@telefonica.net (María José Otero López).

Conclusiones: La instalación de los SAD se ha acompañado de la implantación de varias prácticas seguras, pero existen numerosas áreas de riesgo en las que es necesario establecer prácticas de tipo técnico, organizativo y de monitorización del sistema para minimizar los errores con esta tecnología.

#### PALABRAS CLAVE

Automatización; Dispensación; Errores de medicación/ prevención y control; Sistemas de medicación, hospital/ organización y administración; Gestión de la seguridad/ métodos

Farm Hosp. 2013;37(6):469-481

#### Introducción

En estos últimos años los sistemas automatizados de dispensación (SAD) de medicamentos se están instalando en un número creciente de hospitales, sustituyendo o complementando a los sistemas convencionales de distribución, debido fundamentalmente a que permiten aumentar la eficiencia de este proceso, reducir el tiempo necesario para disponer de la medicación validada y facilitar la accesibilidad a los medicamentos en las unidades asistenciales. En España, en el año 2010 un 27,9% de los hospitales disponían de algún SAD y un 15,4% los utilizaban ligados a la prescripción médica validada por un farmacéutico¹. En EE.UU., en el año 2011, el 89% de hospitales disponían de esta tecnología y el 63% la utilizaban como sistema principal de distribución de medicamentos².

Sin embargo, a pesar de sus ventajas logísticas, se han descrito numerosos errores de medicación asociados a la utilización de los SAD y se ha constatado que la seguridad de esta tecnología depende en gran medida de cómo los usuarios planifican su implantación y de los procedimientos que después se siguen realmente en cada hospital cuando se utilizan<sup>3-6</sup>. En este sentido, la *American Society of Health-System Pharmacists* indica que la utilización de los SAD debe incluir la evaluación de las posibles oportunidades de error y la implantación de estrategias dirigidas a prevenir o minimizar dichos errores <sup>7</sup>.

En EE.UU. el Institute for Safe Medication Practices (ISMP) desarrolló en el año 2008 unas recomendaciones dirigidas a mejorar la seguridad en el uso de los SAD y posteriormente elaboró el cuestionario ISMP Medication Safety Self Assessment® for Automated Dispensing Cabinets, para ayudar a los hospitales a evaluar su seguridad al emplear estos sistemas <sup>8-9</sup>.

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España) y el Grupo Tecno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria adaptaron los documentos anteriores a las características de la práctica asistencial española, editando en 2011 las «Recomendaciones para el Uso Seguro de los Sistemas Automatizados de Dispensación» 10 y en 2012 el «Cuestionario de autoevaluación de la seguridad de los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos» 11. Este cuestionario de autoe-

Conclusions: ADC installation has been accompanied by the implementation of various safety practices, but there are still numerous areas of risk for which technical, organizational, and system monitoring safety practices must be added in order to minimize errors with this technology.

#### **KEYWORDS**

Automation; Dispensing; Medication errors/ prevention and control; Medication systems, hospital/ organization & administration; Safety management/ methods

Farm Hosp. 2013;37(6):469-481

valuación es una herramienta proactiva que permite que los hospitales evalúen el grado de implantación de las prácticas de seguridad recogidas en el documento de las recomendaciones, identifiquen sus áreas más vulnerables y planifiquen medidas para disminuir el riesgo de errores con esta tecnología.

En nuestro país, no se conocía si la instalación y el uso de los SAD se había acompañado de la implantación de las prácticas de seguridad necesarias para minimizar los posibles errores durante su utilización. Por ello, una vez que se disponía del cuestionario de autoevaluación de la seguridad de los SAD, el ISMP-España y el Grupo Tecno se plantearon la realización de este estudio, con el objetivo principal de conocer el grado de implantación de prácticas seguras en la utilización de los SAD en los hospitales de nuestro país, ya que esta información podía ser útil para identificar las áreas de mayor riesgo y planificar estrategias de mejora.

#### Métodos

Estudio descriptivo del grado de implantación de las prácticas de seguridad recogidas en el documento de «Recomendaciones para el Uso Seguro de los Sistemas Automatizados de Dispensación». Se basó en la realización del «Cuestionario de autoevaluación de la seguridad de los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos», por aquellos hospitales que se ofrecieron voluntariamente a participar en el estudio y que cumplimentaron este cuestionario en el plazo de tiempo preestablecido (10 de Octubre de 2012 a 10 de Abril de 2013). Para la difusión del estudio se contó con la colaboración de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que informó a los hospitales del mismo, a través de su página web y de la lista de correo electrónico.

#### Cuestionario y valoración

El cuestionario consta de 93 puntos de evaluación que representan prácticas o medidas concretas destinadas a prevenir los errores de medicación asociados al uso de los SAD. Está estructurado en 14 apartados que se corresponden con los 14 procedimientos esenciales que son los que determinan la seguridad en la utilización de estos sistemas (Anexo 1).

La cumplimentación del cuestionario exige una dedicación de aproximadamente 6 a 8 horas y se debe realizar por un equipo multidisciplinar que conozca los procedimientos de utilización de los SAD en los diferentes servicios o áreas del hospital. Este equipo debe valorar el grado de implantación en el hospital de cada punto de evaluación utilizando una escala con 5 posibles respuestas:

- A. No se ha realizado ninguna iniciativa para implantar este punto.
- B. Este punto se ha debatido para su posible implantación, pero no se ha implantado.
- C. Este punto se ha implantado parcialmente en algunas o todas las áreas de la institución.
- D. Este punto se ha implantado completamente en algunas áreas de la institución.
- E. Este punto se ha implantado completamente en toda la institución.

Las respuestas se valoran con un baremo de puntuación que oscila entre un mínimo de 1 a un máximo de 5 puntos, que se corresponden con las opciones que van de la A a la E, respectivamente. La puntuación máxima posible del cuestionario completo es, por tanto, de 465 puntos, puntuación que de alcanzarse supondría que la totalidad de las prácticas están implantadas completamente.

Con el fin de facilitar a los hospitales la cuantificación de sus respuestas y el análisis de la información se desarrolló una aplicación informática, instalada en una plataforma web, que asegura la confidencialidad de la información. Cada usuario accede a la aplicación mediante una contraseña y sólo tiene acceso a sus propios datos. De esta forma, una vez que se realiza la autoevaluación, el responsable de la misma introduce *on-line* las respuestas al cuestionario y, cuando finaliza el registro, puede disponer de un análisis individualizado de sus datos, compararlos frente a la información agregada de otros hospitales de características similares y, además, puede efectuar periódicamente nuevas evaluaciones para monitorizar los progresos.

Los resultados de la evaluación se expresan mediante la puntuación obtenida en valor absoluto para la totalidad del cuestionario, para cada 1 de los 14 procedimientos esenciales y para los 93 puntos de evaluación. También se expresan mediante el porcentaje sobre la puntuación o valor máximo posible, lo cual es especialmente útil para reflejar el grado de implantación y para comparar los resultados obtenidos entre los procedimientos esenciales, ya que las puntuaciones máximas posibles absolutas de cada uno de ellos son distintas, al incluir diferente número de puntos de evaluación. Este porcentaje medio oscilaría entre un 0% (que supondría una nula implantación) hasta un 100% (que supondría una implantación completa en todo el hospital).

Además, para comparar el grado de implantación de los puntos de evaluación se analizó también el porcentaje de respuestas de las distintas opciones posibles de la A a la E. Se consideró como indicativo de ausencia de implantación del punto de evaluación la suma de los porcentajes de hospitales que habían respondido A o B y como indicativo de que ese punto estaba completamente implantado el porcentaje de hospitales que habían respondido E.

#### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los hospitales participantes en el estudio y se compararon las puntuaciones y los porcentajes alcanzados para la totalidad del cuestionario, en media y error estándar, entre los hospitales de la muestra, estratificados según sus características. Las variables consideradas fueron: 1) número de camas, con las siguientes categorías: más de 499 camas, de 200 a 499 camas y menos de 200 camas; 2) sistema de dispensación utilizado, con las categorías de: dispensación por dosis unitarias automatizada, dispensación por dosis unitarias convencional y sistema mixto (dosis unitaria convencional y/o automatizada y/o stock de planta); y 3) uso principal a que se destinan los SAD, que se desglosó en: sistema principal de dispensación de medicamentos a las unidades asistenciales con conexión a prescripción electrónica, sistema principal de dispensación de medicamentos a las unidades asistenciales sin conexión a prescripción electrónica y sistema complementario de dispensación (cuando los SAD se utilizaban para dispensar estupefacientes o sólo estaban instalados en determinadas unidades, por lo que no constituían el sistema principal de dispensación).

Asimismo, se compararon los porcentajes alcanzados sobre el valor máximo posible para cada uno de los 14 procedimientos esenciales, en media y error estándar, entre los hospitales de la muestra, estratificados según sus características.

En el análisis estadístico se empleó el análisis de la varianza de un factor. En caso de no homogeneidad de varianzas se utilizó la prueba no paramétrica correspondiente. Los datos principales se expresaron con sus límites de confianza del 95%. Se consideraron significativos los valores de p < 0.05.

El procesamiento y análisis de los datos se realizó con el programa informático SPSS 18.0 para Windows.

#### Resultados

En el estudio participaron 36 hospitales de 12 comunidades autónomas, cuyas características se recogen en la tabla 1. De éstos, 21 eran hospitales grandes con 500 ó más camas. En cuanto al sistema de dispensación utilizado, más del 80% de los hospitales participantes tenían un sistema mixto. Con respecto al uso principal a que se destinaban los SAD, en la muestra había aproximadamente un tercio de hospitales de cada una de las tres categorías establecidas.

**Tabla 1.** Características de los hospitales que participaron en el estudio (n = 36)

Características -	Partic	ipantes
Caracteristicas -	n	%
Número de camas		
≥ 500 camas	21	58,3
200-499 camas	11	30,6
≤ 199 camas	4	11,1
Dependencia funcional		
Sistema Nacional de Salud y otros públicos	36	-
Finalidad asistencial		
General	35	97,2
Monográfico	1	2,8
Docencia		
Con docencia de postgrado	35	97,2
Sin docencia	1	2,8
Sistema de dispensación utilizado		
Sistema mixto (dosis unitarias convencional		
y/o automatizada y/o stock en planta)	30	83,3
Dosis unitarias automatizado	4	11,1
Dosis unitarias convencional	2	5,6
Uso principal a que se destinan los SAD		
Sistema principal de dispensación, con		
conexión a prescripción electrónica	13	36,1
Sistema principal de dispensación, sin	1.1	20.6
conexión a prescripción electrónica	11	30,6
Sistema complementario a dosis unitarias		
y/o stock en planta (dispensación de estupefacientes, medicamentos		
a unidades especiales, otros)	12	33,3
Comunidad Autónoma		/-
Andalucía	6	16,7
Aragón	1	2,8
Asturias	1	2,8
Baleares	2	5,6
Castilla-La Mancha	3	8,3
Cataluña	4	11,1
Extremadura	1	2,8
Galicia	2	5,6
Madrid	9	25,0
Murcia	2	5,6
País Vasco	3	8,3
Valencia	2	5,6

La tabla 2 recoge los resultados obtenidos para el cuestionario en el conjunto de hospitales y en los grupos establecidos en función de las características consideradas. La puntuación media del cuestionario completo en el total de hospitales fue de 307,8 puntos, correspondiente a un 66,2% de la puntuación máxima posible (límites de confianza [LC] del 95%: 63,2-69,2).

Cuando se compararon los resultados globales observados entre los grupos de hospitales, no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en función del número de camas o del sistema de dispensación utilizado. Sin embargo, al comparar los resultados en función del uso principal a que se destinaban los SAD, el análisis de la varianza sí mostró diferencias estadísticamente significativas (p = 0,02) en los valores medios observados entre los hospitales que usaban SAD conectados a la prescripción electrónica como sistema principal de distribución y los hospitales que utilizaban SAD como sistema complementario de dispensación, con porcentajes medios del 71,5% (LC 95%: 66,0-77,0) y del 62,8% (LC 95%: 58,3-67,2), respectivamente.

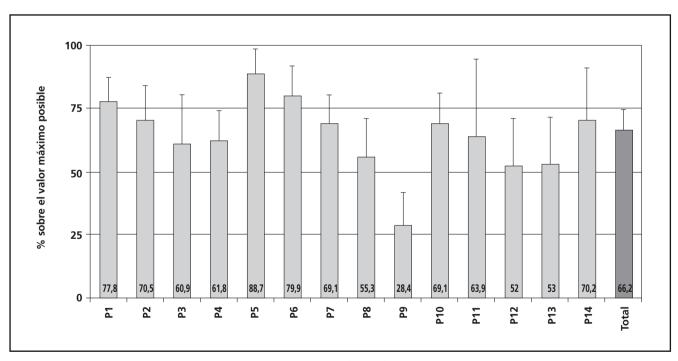
La figura 1 muestra gráficamente los resultados obtenidos en el conjunto de hospitales para los 14 procedimientos esenciales, expresados mediante el porcentaje sobre el valor máximo posible, lo que permite identificar las áreas de mayor riesgo. El procedimiento 9, que se refiere al establecimiento de directrices para la retirada excepcional de los medicamentos de los SAD, mostró un porcentaje muy bajo, del 28,4%. Diez procedimientos esenciales presentaron porcentajes situados entre el 50 y el 75%. De éstos, los procedimientos 12 y 13, que comprenden prácticas referentes a la formación de los profesionales sobre el uso de los SAD y gestión de riesgos, mostraron los valores porcentuales más bajos, ligeramente superiores al 50%. Les siguieron los procedimientos 8, 3, 4 y 11, sobre definición de directrices para la retirada de medicamentos de los SAD, uso de SAD conectados a prescripción electrónica, información que debe aparecer en la pantalla de los SAD y eliminación del proceso de devolución de medicamentos directamente a los SAD, respectivamente, todos ellos con valores inferiores al porcentaje medio del total del cuestionario. Finalmente, mostraron valores porcentuales de alrededor del 70%, los procedimientos 2, 7, 10 y 14 que incluyen prácticas para garantizar la seguridad del acceso a los SAD, estandarizar los procedimientos de reposición, estandarizar el transporte de los medicamentos desde los SAD al punto de administración y disponer de planes de mantenimiento y contingencia, respectivamente.

Por otra parte, sólo los procedimientos esenciales 1, 5 y 6, que incluyen prácticas que hacen referencia al entorno adecuado, al establecimiento de un contenido apropiado y al diseño de la configuración de los SAD, mostraron unos porcentajes superiores al 75%.

La tabla 3 recoge los valores expresados como porcentaje sobre el valor máximo posible para cada uno de los 14 procedimientos esenciales en los grupos de hospitales considerados. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de hospitales establecidos en función del uso principal a que se destinaban los SAD (p < 0,05) para los procedimientos 1 y 7, si bien las diferencias encontradas para los procedimientos 11 y 13 se encontraban en el límite de la significación estadística. Con respecto al procedimiento 1 (entorno adecuado) los hospitales con SAD como sistema principal

**Tabla 2.** Resultados globales obtenidos para el cuestionario en el conjunto de hospitales (n = 36) y en los grupos considerados según sus características

Compatavíations		Puntuación		Porcenta	aje sobre el valo	or máximo
Características -	Media	LC 95%	Rango	Media	LC 95%	Rango
Número de camas						
≥ 500 camas (n = 21) 200-499 camas (n = 11) ≤ 199 camas (n = 4)	312,8 300,4 302,3	293,8-331,8 271,5-329,2 248,2-356,3	241-374 245-396 281-353	67,3 64,6 65,0	63,2-71,4 58,4-70,8 53,4-76,6	51,8-80,4 52,7-85,2 60,4-75,9
Sistema de dispensación utilizado						
Sistema mixto (dosis unitarias convencional y/o automatizada y/o stock en planta) (n = 30) Dosis unitarias automatizado (n = 4) Dosis unitarias convencional (n = 2)	306,5 328,3 287,5	291,5-321,0 238,8-417,7 -138,2-713,2	241-374 281-396 254-321	65,9 70,6 61,8	62,8-69,0 51,4-89,8 -29,7-153,4	51,8-80,4 60,4-85,2 50,6-69,0
Uso principal a que se destinan los SAD						
Sistema principal de dispensación, con conexión a prescripción electrónica (n = 13) Sistema principal de dispensación, sin conexión	*332,6	307,0-358,2	252-396	*71,5	66,0-77,0	54,2-85,2
a prescripción electrónica (n = 11) Sistema complementario a dosis unitarias y/o	296,0	272,7-319,3	245-367	63,7	58,6-68,7	52,7-78,9
stock en unidades especiales (n = 12)	*291,8	269,6-314,0	241-337	*62,8	58,3-67,2	51,8-72,5
Total (n = 36)  1.0 95%:   (mites de confianza del 95% * n < 0.05	307,8	294,1-321,6	241-396	66,2	63,2-69,2	50,6-85,2
LC 95%: límites de confianza del 95%. * p < 0,05.						



**Figura 1.** Resultados obtenidos en el conjunto total de hospitales (n = 36) para los 14 procedimientos esenciales y para el cuestionario completo, expresados en porcentaje sobre el valor máximo posible.

de distribución y conectados a la prescripción electrónica presentaron un mayor grado de implantación que el resto de centros. Estos hospitales presentaron también un valor superior para el procedimiento 7 (definir procedimientos de reposición) que los centros que usaban los SAD como sistema complementario de dispensación.

El análisis de las puntuaciones determinadas para cada punto de evaluación proporciona información a un nivel más detallado que puede ser muy útil para conocer el grado de implantación de prácticas específicas e identificar aquellas que interesa abordar prioritariamente para mejorar la seguridad de esta tecnología. Un análisis por-

Tabla 3. Grado de implantación de las recomendaciones de cada procedimiento esencial en el conjunto de hospitales

	2	Número de camas	ias	Sistema	Sistema de dispensación utilizado	ón utilizado	Uso principal	Uso principal a que se destinan los SAD	nan los SAD	Tot	Total hospitales (n =	) = 36)
Procedimientos esenciales	≥ 500 (n = 21)	200-499 (n = 11)	< 199 (n = 4)	Mixto (n = 30)	Dosis unitarias automarizado (n = 4)	Dosis unitarias convencional (n = 2)	Sistema principal con conexión PE (n = 13)	Sistema principal sin conexión PE (n = 11)	Sistema comple- mentario (n = 12)	Media	LC 95%	Rango
1. Entorno adecuado	78,5 (2,5)	76,4 (2,5)	78,5 (4,5)	76,7 (1,8)	85,0 (3,1)	80,8 (13,1)	* 84,0 (3,0)	* 74,1 (2,3)	* 74,5 (2,4)	8'77	74,4-81,2	61,5-100
2. Garantizar la seguridad del acceso	71,2 (3,1)	(4,3)	68,8 (8,4)	70,1 (2,6)	79,4 (5,5)	58,8 (3,8)	77,3 (3,2)	64,8 (5,1)	68,3 (3,4)	70,5	65,7-75,3	40,0-92,5
3. Usar SAD conectados a PE	60,0 (4,0)	(6,3) (6,3)	46,7 (9,8)	60,4 (3,3)	58,3 (14,2)	73,3 (26,7)	64,1 (5,7)	53,3 (6,0)	64,4 (5,3)	6'09	54,2-67,6	20,0-100
4. Definir la información de la pantalla	63,8 (2,7)	57,6 (4,5)	62,8 (4,9)	61,8 (2,2)	62,5 (10,1)	61,3 (16,3)	68,1 (3,1)	58,2 (3,1)	58,3 (4,3)	61,8	48,8-67,9	42,5-87,5
5. Establecer contenido apropiado	88,0 (2,6)	92,0 (2,3)	82,9 (2,0)	88,8 (2,0)	(9'8) 8'68	(9'8) 2'48	88,1 (2,5)	(6'2) 6'68	88,1 (3,7)	288,7	85,2-92,2	60,0-100
6. Diseñar la configuración de los SAD	79,8 (2,0)	78,2 (4,9)	(0'2) 0'58	79,6 (2,2)	82,0 (7,4)	80,0 (12,0)	84,3 (2,7)	75,6 (4,2)	(8'8) 0'62	6'62	75,8-84,0	56,0-100
7. Definir procedimientos de reposición	70,6 (2,7)	(6,5 (2,9)	(2,8)	68,2 (5,1)	78,6 (5,1)	64,6 (8,2)	* 75,7 (3,5)	(2,2) (99)	* 64,1 (2,9)	1,69	0,82-29	52,7-96,4
8. Definir procedimientos de retirada	56,8 (4,4)	53,8 (1,9)	52,0 (4,4)	55,3 (3,1)	25,0 (5,3)	56,0 (4,0)	63,1 (4,7)	48,4 (3,5)	53,3 (4,5)	22'3	20'09-0'05	0'26-0'87
9. Establecer directrices de retirada excepcional	29,7 (3,3)	26,4 (4,0)	27,5 (4,8)	28,2 (2,4)	33,3 (10,3)	21,7 (1,7)	31,3 (4,1)	28,8 (5,2)	25,0 (2,5)	28,4	23,8-33,1	20,0-76,7
10. Estandarizar el transporte de los medicamentos hasta el lugar de administración	71,2 (2,4)	69,1 (3,3)	58,0 (10,0)	69,5 (2,1)	66,0 (11,5)	70,0 (2,0)	71,4 (4,8)	(8,7 (3,0)	67,0 (2,4)	69,1	64,9-73,3	36,0-100
11. Eliminar la devolución	59,1 (7,0)	(1,6) (1,6)	75,0 (15,0)	(9'3 (2'6)	90,0 (10,0)	80,0 (20,0)	73,9 (8,0)	70,9 (8,3)	46,7 (9,0)	63'6	53,4-74,4	20,0-100
12. Formar a los profesionales	55,2 (4,1)	47,3 (6,8)	48,3 (3,2)	51,8 (3,5)	61,7 (9,2)	36,7 (16,7)	58,0 (5,1)	53,3 (6,0)	44,4 (5,2)	52,0	45,6-58,5	20,0-86,7
13. Incluir la evaluación de los SAD en los programas de calidad y gestión de riesgos	54,3 (4,3)	48,0 (4,9)	60,0 (11,0)	52,4 (3,3)	65,0 (11,5)	38,0 (14,0)	62,5 (6,0)	50,2 (4,4)	45,3 (4,4)	53,0	46,7-59,3	24,0-92,0
<ol> <li>Establecer planes de mantenimiento y contingencia</li> </ol>	72,0 (5,3)	68,4 (5,2)	(8'9) (9'99)	72,7 (3,8)	69,0 (4,1)	36,0 (0,0)	73,8 (6,3)	72,7 (6,8)	64,0 (5,3)	70,2	63,0-77,4	36,0-100
PE: prescripción electrónica; LC 95%: límites de confianza del 95%. * p < 0,05.	confianza del 959	%. * p < 0,05.										

menorizado de los puntos de evaluación incluidos en cada uno de los 14 procedimientos esenciales excedería la extensión de este artículo. A título ilustrativo se recogen en la tabla 4 los 15 puntos de los 93 puntos de evaluación en que se objetivó un mayor grado de implantación, mientras que la tabla 5 recoge aquellos 15 puntos que mostraron un menor grado de implantación en los hospitales participantes. Varios de los puntos de evaluación recogidos en la tabla 4 se encuentran incluidos en los procedimientos 1, 5 y 6, que mostraron los grados de implantación más altos. Todos los puntos esenciales que integran el procedimiento 9 mostraron un grado de implantación mínimo, habiendo respondido la mayoría de los hospitales A o B a los mismos. Cuatro puntos de evaluación correspondientes al procedimiento 4 mostraron valores altos (Tabla 4), mientras otros 5 mostraron valores bajos (Tabla 5).

#### DISCUSIÓN

La incorporación de las nuevas tecnologías en el ámbito sanitario y particularmente en los distintos procesos del circuito de utilización de los medicamentos está contribuyendo a una mejora en la eficiencia, calidad y seguridad de la asistencia<sup>12</sup>. No obstante, hay una creencia generalizada de que la incorporación de toda nueva tecnología implica una reducción del riesgo de errores, cuando en realidad cualquier tecnología, si no se planifica e implanta de forma adecuada, puede resolver unos problemas, pero también crear nuevas oportunidades de error y afectar negativamente a la seguridad de los pacientes<sup>13-15</sup>.

Por lo que se refiere a los SAD, la evidencia sobre la capacidad de estos sistemas de reducir los errores de medicación es limitada y controvertida16-19, aunque sí se ha mostrado que mejoran la seguridad cuando se utilizan como parte de un sistema integrado con prescripción electrónica y/o código de barras en la dispensación o administración<sup>18-20</sup>. No hay que olvidar que estos sistemas se desarrollaron para mejorar el proceso de distribución de medicamentos, no como una nueva tecnología para detectar o reducir errores. Un aspecto que se ha destacado en relación a su seguridad es que su uso es complejo e implica múltiples etapas y distintos profesionales de diferentes áreas. Por ello, en esta tecnología es de gran importancia planificar su implantación, adoptar sistemáticamente prácticas específicas de prevención de errores de medicación en todos los procesos que inciden en su seguridad y efectuar una supervisión continúa del sistema que garantice su funcionamiento y uso correcto<sup>6-8,21</sup>.

Los resultados obtenidos en este estudio proporcionan información sobre la situación general del grado de implantación de las prácticas de seguridad en el diseño, utilización y supervisión de la utilización de los SAD y ponen de manifiesto que hay un amplio margen de mejora. La valoración determinada para el total de respuestas del cuestionario

fue del 66,2%, con 11 de los 14 procedimientos esenciales con porcentajes inferiores al 75%. Cabe señalar, no obstante, que los puntos de evaluación del cuestionario no son estándares mínimos de seguridad de los SAD para los hospitales<sup>10</sup> y algunos de ellos son prácticas innovadoras, cuya introducción se ha promovido en estos últimos años.

Aunque se observaron ciertas diferencias para algunos procedimientos en determinados hospitales en función del uso al que se destinaban los SAD, el análisis de los datos muestra que en la mayoría de los hospitales coinciden los procedimientos esenciales con menor grado de implantación y que hay prácticas cuya implantación es prácticamente nula en todos los centros. Esto refleja la existencia de deficiencias comunes en la implantación de prácticas que se deberían abordar.

A pesar de que uno de los factores críticos de mayor riesgo de errores en la utilización de los SAD es la retirada de medicamentos con la «función override», soslayando la validación farmacéutica<sup>21,22</sup>, el estudio reveló que los centros no han establecido unas directrices para efectuar estas retiradas excepcionales de los medicamentos sin validación farmacéutica previa (procedimiento 9). En este sentido, sería conveniente que los hospitales establecieran una lista de los medicamentos que sea posible retirar excepcionalmente, que definieran las circunstancias en que sea posible realizarlo y que efectuaran periódicamente una revisión de estas retiradas para analizar si están justificadas, todas ellas prácticas que se aconseja implantar<sup>10</sup>.

También mostró una baja implantación el procedimiento 12, relativo a la necesidad de que todos los usuarios de los SAD reciban formación sobre su manejo correcto y que conozcan los factores que determinan la seguridad. Probablemente el desarrollo de actividades de formación se perciba en la cultura de nuestras organizaciones como una actividad conveniente pero no esencial para optimizar el uso de los SAD, cuando son medidas que se consideran decisivas para mejorar la seguridad de cualquier nueva tecnología.

En los últimos años también se insiste especialmente en la necesidad de monitorizar el uso de cualquier nueva tecnología que se incorpore y de registrar los incidentes que ocurren para gestionar adecuadamente los riesgos que conllevan<sup>15,23</sup>. Estas medidas integran el procedimiento 13 que también mostró estar escasamente implantado. Otros procedimientos en que se encontraron prácticas insuficientemente implantadas fueron los procedimientos de retirada, de reposición, el uso de SAD sin conexión a prescripción electrónica, y el número y ubicación de los SAD, todos ellos procedimientos que resultan determinantes para garantizar la seguridad de estos sistemas, porque se corresponden con las áreas más susceptibles en que se han registrado con mayor frecuencia errores de medicación <sup>4-6</sup>.

Los hospitales que utilizaban SAD con conexión a prescripción electrónica como sistema principal de distri-

(9
= 36)
E
SS
ta/
Spi
ho
g
en el conjunto de hos
N
jū
8
) e
W
tos e
<i>a</i>
nás
S
ore.
alc
on los valores más altos
7
0
ηta
Se/
ore
ue present
9
ón
acı
alu
eV.
de
SO
Int
Pu
4
ola
ak

media         el máximo         A + B         C + D         E           ada de los medicamentos         4,97         99,4         0         2,8         97,2         5. Esta           productos sanitarios         4,97         99,4         0         2,8         97,2         6. Dise           pen uno         4,97         99,4         0         2,8         97,2         7. Defi           pen uno         4,97         98,9         0         2,8         97,2         7. Defi           pen uno         4,94         98,9         0         5,6         94,4         7. Defi           ps a reponent los SAD         1,94         98,3         0         5,6         94,4         7. Defi           pixo sin abreviaturas         4,89         97,2         0         11,1         88,9         7. Defi           contraseñas         4,86         97,2         0         11,1         88,9         7. Defi           contraseñas         4,86         97,2         0         11,1         88,9         4. Defi           cha es relificativo         4,81         96,1         2,8         11,1         8. Defi           con compartimento         4,81         96,1 <td< th=""><th></th><th>Dinator de evelisación</th><th>Puntuación</th><th>% sobre</th><th>p %</th><th>% de respuestas</th><th>S</th><th></th></td<>		Dinator de evelisación	Puntuación	% sobre	p %	% de respuestas	S	
Se ha establecido una lista consensuada de los medicamentos hinduídos en cada SAD  Se almacenan sólo medicamentos y productos sanitarios  Los medicamentos se reponen de uno en uno en uno en uno en uno en uno en tronio direnerdado en farmacia para preparar los medicamentos destinados a reponer los SAD  En la pantalla aparteca la principio activo sin pateviaturas  (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas  Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas  En la pantalla ase muestra el nombre y dos apellidos del A,86  En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del A,86  En la pantalla de los SAD se indiciente  En la pantalla de los SAD se indicia la localización del paciente (nº de historia clínica o fecha de nacimiento)  Localización en zonas con luminación suficiente  Se revisa contenido y caducicades y se actualiza el listado  Se ha establecido un procedimiento para alispensar los  Reha establecido un procedimiento para adispensar los  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los  Reha establecido un procedimiento para dispensar los  Se ha establecido un provario de trabajo de enfermeria  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermeria  4,53  8,67  9,7,7  9,7,7  11,1  88,9  11,1  88,1  88,1		railtos de evaluación	media	el máximo	+	C + D	Ш	Procedimento esencial
Se almacenan sólo medicamentos y productos sanitarios 4,97 99,4 0 2,8 97,2  Los medicamentos se reponen de uno en uno 4,97 99,4 0 2,8 97,2  Se ha establecido un circuito diferenciado en farmacia para preparar los medicamentos destinados a reponer los SAD  En la pantalla aparece el principio activo sin abreviaturas (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica (y si procede nombre vindades no se realizar of traballa se muestra el nombre y dos apellidos del paciente (y de historia clínica o fecha de nacimiento)  Una presentación en exorás con iluminación suficiente (y de historia clínica o fecha de nacimiento por compartimento por compartimento por compartimento por compartimento por compartimento por contenidos en los SAD en los SAD en los SAD (y se procedimiento para dispensar los medicamentos no contenidos en los SAD (y se procedimiento para dispensar los SAD)  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería (y 53,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,3,	41	Se ha establecido una lista consensuada de los medicamentos incluidos en cada SAD	4,97	99,4	0	2,8	97,2	5. Establecer contenido apropiado
Los medicamentos se reponen de uno en uno  Se ha establecido un circuito diferenciado en farmacia para preparar los medicamentos destinados a reponer los SAD  En la pantalla aparece el principio activo sin abreviaturas (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Otras tareas diferentes  Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas  Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas  Está prohibido compartir o reutilizar contrasenas  En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales  En la pantalla se muestra un segundo dato identificativo  del paciente ("de historia clínica o fecha de nacimiento)  Una presentación de medicamento por compartimento  Localización en zonas con iluminación suficiente  En la pantalla de los SAD se indica la localización del medicamento que se quiere retirar  Se revisa contenidos en los SAD  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los medicamentos incluidos en los SAD  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los medicamentos no contenidos en los SAD  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería  4,81 99,4 0,6 0,8 33,3 66,7  86,7	51	Se almacenan sólo medicamentos y productos sanitarios	4,97	99,4	0	2,8	97,2	6. Diseñar la configuración
Se ha establecido un circuito diferenciado en farmacia para preparar los medicamentos destinados a reponer los SAD  En la pantalla aparece el principio activo sin abreviaturas  (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas  Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas  En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales  En la pantalla se muestra un segundo dato identificativo  del paciente fin de historia clínica o fecha de nacimiento)  Una presentación de medicamento por compartimento  Localización en zonas con iluminación suficiente  En la pantalla de los SAD se indica la localización del  medicamento que se quiere retirar  Se revisa contenido y caducidades y se actualiza el listado  de medicamentos incluidos en los SAD  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los  medicamentos no contenidos en los SAD  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería  4,53 98,9  2,67 0 11,1 88,9  11,1 86,1  2,8 11,1 86,1  33,3 66,7  33,3 66,7  50 13,3 94,4  50 13,9 86,1  50 13,9 86,1  50 13,9 86,1  50 13,9 86,1  50 13,9 86,1  50 13,9 86,1  50 13,4  5	61	Los medicamentos se reponen de uno en uno	4,97	99,4	0	2,8	97,2	7. Definir procedimientos de reposición
En la pantalla aparece el principio activo sin abreviaturas (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan  Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas  En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales  En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente iniciales  En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente no segundo dato identificativo  del paciente in abreviaturas ni iniciales  En la pantalla se muestra un segundo dato identificativo  del paciente no de historia clínica o fecha de nacimiento)  Una presentación de medicamento por compartimento  Localización en zonas con iluminación suficiente  En la pantalla de los SAD se indica la localización del medicamento y caducidades y se actualiza el listado  En la pantalla de los SAD se indica la localización del medicamentos incluidos en los SAD  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los  Re exisa contenidos en los SAD  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los  medicamentos no contenidos en los SAD  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería  4,53 96,7 0 0 13,3 86,7  86,7 0 0 13,9 86,1  88,9 0 11,1 88,9  11,1 88,9  11,1 88,9  11,1 88,9  12,8 8,1  13,9 88,1  14,9 86,1  15,0 88,1  16,0 93,9 2,8 13,9 86,1  16,0 13,9 88,1  17,1 88,1  18,1 88,9  18	23	Se ha establecido un circuito diferenciado en farmacia para preparar los medicamentos destinados a reponer los SAD	4,94	6'86	0	2,6	94,4	7. Definir procedimientos de reposición
Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan otras tareas diferentes  Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas  En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales  En la pantalla se muestra en mombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales  En la pantalla se muestra en regundo dato identificativo del paciente (n° de historia clínica o fecha de nacimiento)  Una presentación de medicamento por compartimento  Una presentación de medicamento por compartimento  Localización en zonas con iluminación suficiente  En la pantalla de los SAD se indica la localización del  Ref. 14,81  Se revisa contenido y caducidades y se actualiza el listado  4,72  94,4  96,1  2,8  11,1  86,1  medicamentos incluidos en los SAD  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los  medicamentos no contenidos en los SAD  medicamentos no contenidos al área de trabajo de enfermería  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería	28	En la pantalla aparece el principio activo sin abreviaturas (y si procede nombre comercial), dosis y forma farmacéutica	4,92	98,3	0	2,6	94,4	4. Definir la información en pantalla
Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas 4,86 97,2 0 11,1 88,9 En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales En la pantalla se muestra un segundo dato identificativo del paciente (n° de historia clínica o fecha de nacimiento) Una presentación de medicamento por compartimento Una presentación de medicamento por compartimento Decalización en zonas con iluminación suficiente En la pantalla de los SAD se indica la localización del En la pantalla de los SAD se evisa actualiza el listado A,72 94,4 0 13,9 86,1 En establecido un procedimiento para dispensar los medicamentos no contenidos en los SAD Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería	62	Cuando se reponen los SAD en las unidades no se realizan otras tareas diferentes	4,89	8′26	0	8,3	91,7	7. Definir procedimientos de reposición
En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales paciente sin abreviaturas ni iniciales paciente sin abreviaturas ni iniciales en la pantalla se muestra un segundo dato identificativo del paciente (n° de historia clínica o fecha de nacimiento)  Una presentación de medicamento por compartimento  Una presentación de medicamento por compartimento  Localización en zonas con iluminación suficiente  En la pantalla de los SAD se indica la localización del 4,81 96,1 2,8 11,1 86,1  Se revisa contenido y caducidades y se actualiza el listado  de medicamentos incluidos en los SAD  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los medicamentos no contenidos en los SAD  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería 4,53 90,6 0 33,3 66,7	16	Está prohibido compartir o reutilizar contraseñas	4,86	97,2	0	11,1	6′88	2. Garantizar la seguridad del acceso
En la pantalla se muestra un segundo dato identificativo del paciente (n° de historia clínica o fecha de nacimiento)  Una presentación de medicamento por compartimento  Una presentación de medicamento por compartimento  Localización en zonas con iluminación suficiente  En la pantalla de los SAD se indica la localización del medicamento que se quiere retirar  Se revisa contenido y caducidades y se actualiza el listado  A,72  A,69  B,72  B,4,4  C,8  C,8  C,8  C,8  C,8  C,8  C,8	25	En la pantalla se muestra el nombre y dos apellidos del paciente sin abreviaturas ni iniciales	4,86	97,2	0	11,1	88,9	4. Definir la información en pantalla
Una presentación de medicamento por compartimento 4,83 96,7 0 11,1 88,9  Localización en zonas con iluminación suficiente 4,81 96,1 0 19,4 80,6  En la pantalla de los SAD se indica la localización del 4,81 96,1 2,8 11,1 86,1  Se revisa contenido y caducidades y se actualiza el listado 4,72 94,4 0 13,9 86,1  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los SAD medicamentos no contenidos en los SAD medicamentos no contenidos en los SAD medicamentos no contenidos en los SAD Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería 4,53 90,6 0 33,3 66,7	56	En la pantalla se muestra un segundo dato identificativo del paciente (nº de historia clínica o fecha de nacimiento)	4,86	97,2	0	13,9	86,1	4. Definir la información en pantalla
Localización en zonas con iluminación suficiente4,8196,12,811,186,1En la pantalla de los SAD se indica la localización del medicamento que se quiere retirar4,8196,12,811,186,1Se revisa contenido y caducidades y se actualiza el listado de medicamentos incluidos en los SAD4,7294,4013,986,1Se ha establecido un procedimiento para dispensar los medicamentos no contenidos en los SAD4,6993,92,813,983,3Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería4,5390,6033,366,7	48	Una presentación de medicamento por compartimento	4,83	2'96	0	11,1	6′88	6. Diseñar la configuración
En la pantalla de los SAD se indica la localización del 4,81 96,1 2,8 11,1 86,1 medicamento que se quiere retirar  Se revisa contenido y caducidades y se actualiza el listado de medicamentos incluidos en los SAD  Se ha establecido un procedimiento para dispensar los medicamentos no contenidos en los SAD  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería 4,53 90,6 0 33,3 66,7	10	Localización en zonas con iluminación suficiente	4,81	96,1	0	19,4	9'08	1. Entorno adecuado
Se revisa contenido y caducidades y se actualiza el listado de medicamentos incluidos en los SAD 4,69 93,9 2,8 13,9 86,1 83,3 medicamentos no contenidos en los SAD 2,8 0,60 0 33,3 66,7	38	En la pantalla de los SAD se indica la localización del medicamento que se quiere retirar	4,81	96,1	2,8	11,1	86,1	4. Definir la información en pantalla
Se ha establecido un procedimiento para dispensar los medicamentos no contenidos en los SAD  Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería 4,53 90,6 0 33,3 66,7	47		4,72	94,4	0	13,9	86,1	5. Establecer contenido apropiado
Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería 4,53 90,6 0 33,3 66,7	45	Se ha establecido un procedimiento para dispensar los medicamentos no contenidos en los SAD	4,69	93,9	2,8	13,9	83,3	5. Establecer contenido apropiado
	m	Localización en proximidad al área de trabajo de enfermería	4,53	90'6	0	33,3	2'99	1. Entorno adecuado

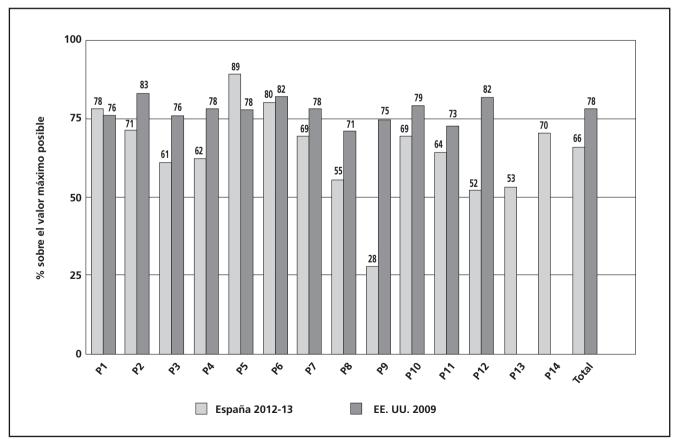
resentaron los valores más bajos en el conjunto de hospitales ( $n=36$ )	Puntuación % sobre % de respuestas Procodimionto acancial	media el máximo A + B C + D E	rrgias y dosis cuando se retira 1,31 26,1 94,4 5,6 0 9. Establecer directrices para retirada ación (función <i>override</i> )	ntivo de retirada excepcional 1,31 26,1 94,4 5,6 0 9. Establecer directrices para retirada excepcional	cuando se efectúa una retirada 1,36 27,2 91,7 8,3 0 9. Establecer directrices para retirada tos de alto riesgo	es para efectuar las retiradas 1,44 28,9 91,7 2,8 5,6 9. Establecer directrices para retirada or la Comisión de Farmacia	ximo a los SAD sólo para realizar 1,47 29,486,1 5,68,3 1. Entorno adecuado	epcionales realizadas 1,56 31,1 80,6 16,7 2,8 9. Establecer directrices para retirada excepcional	eden retirarse con la función 1,56 31,186,1 11,1 2,8 9. Establecer directrices para retirada situaciones de urgencia	isa» aparecen en una sección 1,56 31,188,95,65,6 4. Definir la información en pantalla fil farmacoterapéutico	alerta de alergias si se intenta 1,56 31,188,9 11,1 0 4. Definir la información en pantalla que el paciente es alérgico	las alergias del paciente 1,56 31,1 88,9 8,3 2,8 4. Definir la información en pantalla	se llevan los medicamentos 1,72 34,4 77,8 19,4 2,8 10. Estandarizar el transporte de los medicamentos hasta el lugar tes	strucciones especiales 1,72 34,4 77,8 13,9 8,3 4. Definir la información en pantalla ntos que lo precisan	rtas para los medicamentos 1,75 35,0 80,6 13,9 5,6 4. Definir la información en pantalla o en la administración	reirlficar que los medicamentos 1,75 35,0 72,2 27,8 0 2. Garantizar la seguridad del acceso con los prescritos y administrados	ra retirar medicamentos de alto 1,78 35,6 83,3 8,3 8,3 3. Usar SAD conectados a prescripción os a prescripción electrónica
<b>Tabla 5.</b> Puntos de evaluación que presentaron los valores más bajos en el co	Puntu Puntus		Es necesario comprobar alergias y dosis cuando se retira 1,: excepcionalmente la medicación (función o <i>verride</i> )	Es necesario registrar el motivo de retirada excepcional	Se efectúa doble chequeo cuando se efectúa una retirada (1,3 excepcional de medicamentos de alto riesgo	Se han establecido directrices para efectuar las retiradas excepcionales aprobadas por la Comisión de Farmacia	Se dispone de teléfono próximo a los SAD sólo para realizar 1,	Se auditan las retiradas excepcionales realizadas	Los medicamentos que pueden retirarse con la función 1,º override sólo se retiran en situaciones de urgencia		En la pantalla aparece una alerta de alergias si se intenta retirar un medicamento al que el paciente es alérgico	En la pantalla se muestran las alergias del paciente	Se audita la forma en que se llevan los medicamentos desde los SAD a los pacientes	En la pantalla se detallan instrucciones especiales de uso para los medicamentos que lo precisan	En la pantalla aparecen alertas para los medicamentos que precisan doble chequeo en la administración	Se realizan controles para verificar que los medicamentos retirados se corresponden con los prescritos y administrados	Se exige doble chequeo para retirar medicamentos de alto 1,7 riesgo en SAD no conectados a prescripción electrónica
Tabla 5.			71	73	72	69	12	74	70	40	37	27	79	35	36	21	24

bución presentaron un mayor grado de implantación de prácticas seguras, en particular frente a los hospitales que usaban SAD como sistema complementario, hallazgo que se concretó en la existencia de diferencias significativas en los procedimientos 1 y 7, referentes al entorno y a los procedimientos establecidos para la reposición de los SAD, así como en la presencia de valores porcentuales mayores (aunque no significativos) en otros procedimientos, como el 11 y el 13. Una posible explicación es que estos hospitales pueden destinar más recursos técnicos (p.ej. código de barras para la reposición) y disponen de más experiencia sobre la necesidad de establecer prácticas de tipo organizativo y de control al incorporar nuevas tecnologías.

En la figura 2 se comparan los resultados obtenidos en este estudio frente a los observados en EE.UU. en el año 2009 en una muestra de 380 hospitales<sup>24</sup>. Cabe señalar que los procedimientos 13 y 14 se añadieron específicamente en el cuestionario español. El porcentaje medio obtenido para el cuestionario completo fue comparativamente inferior en el estudio español (66,2%) que en el de EE.UU. (78%), lo cual se puede atribuir en gran medida a las menores puntuaciones obtenidas en este estudio en varios procedimientos, principalmente en el 9 y en el 12, que hacen referencia, como ya se ha comentado, al establecimiento de directrices sobre retiradas excepcionales y formación de los profesionales. Estas diferencias podrían

deberse a que la *Joint Commission* tiene como estándar de gestión de la medicación la exigencia de la validación farmacéutica<sup>25</sup> y, por otra parte, recomienda que cuando se adopte una nueva tecnología se establezca un programa de formación adecuada para todos los profesionales que la vayan a utilizar<sup>13</sup>, por lo que los centros toman las medidas al respecto para que se apliquen estos procedimientos. Se observaron valores muy próximos en los resultados obtenidos en ambos países en los procedimientos 1 y 6, siendo en España superior el valor obtenido en el 5.

El estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la muestra puede no ser representativa de los hospitales que tienen SAD, ya que no fue asignada de forma aleatoria. Además los hospitales que decidieron participar voluntariamente en el estudio podrían estar más sensibilizados con el problema de la seguridad y haber trabajado más en la prevención de errores de medicación, con lo que podrían haber introducido un sesgo en los resultados. No obstante, el estudio se planteó fundamentalmente para conocer la seguridad en la utilización de los SAD e identificar las áreas con más riesgo, y los resultados han revelado la existencia de carencias comunes en la mayoría de los centros, por lo que pensamos que es posible generalizar la información obtenida sobre las áreas más susceptibles de problemas. Otra limitación a señalar es la posible variabilidad en la interpretación de los diferentes puntos de eva-



**Figura 2.** Resultados comparativos del estudio español con datos de EE.UU., expresados como porcentaje sobre los valores máximos posibles de cada procedimiento esencial y del total.

luación del cuestionario, inherente a este tipo de herramientas. Aunque se efectuó un pilotaje entre los hospitales del grupo Tecno, se incluyeron preguntas más frecuentes y se facilitó un correo electrónico de contacto para la resolución de dudas, no se realizó un análisis para validar la reproducibilidad del cuestionario.

La información obtenida ha permitido conocer que la instalación de los SAD se ha acompañado de la implantación de diversas prácticas seguras en los hospitales, pero que existen numerosas áreas de riesgo en las que es necesario establecer prácticas de tipo técnico, organizativo y de monitorización del funcionamiento del sistema para prevenir o minimizar los errores. Pensamos que la realización del estudio ha promovido la utilización del cuestionario de autoevaluación por los hospitales y ha contribuido a una mayor percepción de los riesgos que puede entrañar esta tecnología, así como a un mayor conocimiento de las prácticas seguras para reducirlos, lo que favorecerá la adopción de dichas prácticas y conducirá a una mejora en la seguridad.

#### Agradecimientos

Agradecemos a todos los **profesionales de los hospitales** que han participado en este estudio su contribución a la realización del mismo y a **laboratorios TEVA** la financiación para desarrollar la aplicación informática para la valoración del cuestionario.

#### Relación de hospitales participantes

Andalucía: M.E. Blanco Rivas (Complejo Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga), M.E. Gómez de Tracevedo (Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera, Cádiz), M.D. Guerrero Aznar (Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena, Sevilla), A. Monzón Moreno (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla), R. Ruano Camps (Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga), F. Verdejo Reche (Hospital de Poniente, El Ejido, Almería).

**Aragón:** *M.R. Abad Sazatornil* (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza).

**Asturias:** *L. Velasco Roces* (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo).

**Baleares:** *I. Blasco Mascaró* (Hospital Mateu Orfila, Mahón), *I. Martínez López* (Complejo Asistencial Son Espases, Palma de Mallorca).

**Castilla-La Mancha:** *C. Encinas Barrios* (Hospital General de Ciudad Real), *M.T. Pérez Maroto* (Hospital Universitario de Guadalajara), *J.C. Valenzuela Gámez* (Hospital La Mancha Centro, Álcazar de San Juan, Ciudad Real).

**Cataluña:** *M. Castellá Kastner* (Hospital Clínic i Provincial de Barcelona), *M. Gámez Lechuga* (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), *M.Q. Gorgas Torner* (Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona), *R.M. Parés Marimón* (Hospital d Igualada- Consorci Sanitari de l'Anoia, Igualada, Barcelona).

**Extremadura:** *M.J. Estepa Alonso* (Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz-Hospital Infanta Cristina, Badajoz).

**Galicia:** *M. Granero López* (Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos, El Ferrol, La Coruña), *I. Martín Herranz* (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña).

Madrid: A. M. Álvarez Díaz (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), C. Calderón Acedos (Hospital Universitario de Móstoles, Madrid), Y. Castellanos Clemente (Hospital de Fuenlabrada, Madrid), L. Delgado Téllez de Cepeda (Hospital del Henares, Coslada, Madrid), M.P. Flox Benítez (Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid), E. García Sanz (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid), A. Herranz Alonso (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), M. R. Santolaya Perrín (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid), M.L. Testillano Terrero (Complejo Universitario La Paz, Madrid).

**Murcia:** *B. Garrido Corro* (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia), *D. Lacruz Guzmán* (Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia).

**País Vasco:** A. Campino Villegas (Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya), J.A. Domínguez (Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya), A. Quintana Basterra (Hospital Txagorritxu, Vitoria, Álava).

**Comunidad Valenciana:** *J. Poquet Jornet* (Hospital de Denia, Alicante), *M.C. Ruíz Guinaldo* (Hospital La Malva-Rosa, Valencia).

#### **Bibliografía**

- Grupo 2020. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [sede Web]. Madrid: Grupo 2020. [citado 28-8-2013]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/
- Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and adminstration-2011. Am J Health Sys Pharm. 2012;69:768-85.
- Pennsylvania Patient Safety Reporting System. Problems associated with automated dispensing cabinets. Patient Safety Advisory. 2005; 2(3):21-3.
- United States Pharmacopeia. Improving the safety of automated dispensing devices (ADDs). USP Patient Safety CAPSLink. January 2007.
- Gaunt MJ, Johnston J, Davis MM. Automated dispensing cabinets. Don t assume they're safe; correct design and use are crucial. Am J Nurs. 2007;107:27-8.

- Grissinger M. Safeguards for using and designing automated dispensing cabinets. P T. 2012;37:490-530.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on the safe use of automated dispensing devices. Am J Health-Syst Pharm. 2010;67:483-90.
- Institute for Safe Medication Practices. Guidance on the interdisciplinary safe use of automated dispensing cabinets. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices; 2008. [citado 28-8-2013]. Disponible en: http://www.ismp.org/Tools/guidelines/ADC/ADC\_ Guidelines Final.pdf
- Institute for Safe Medication Practices. ISMP Medication Safety Self AssessmentÓ for Automated Dispensing Cabinets. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices; 2009. [citado 28-8-2013]. Disponible en: http://www.ismp.org/selfassessments/ADC/survey. pdf
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos y Grupo TECNO. Recomendaciones para el uso seguro de los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos; 2011. [citado 28-8-2013]. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/ficheros/Recomendaciones%20para%20el%20uso%20seguro%20de%20los%20SAD.pdf
- 11. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos y Grupo TECNO. Cuestionario de autoevaluación de la seguridad de los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos; 2012. [citado 28-8-2013]. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/ficheros/ Cuestionario%20%20SAD.pdf
- Bermejo Vicedo T, Grupo TECNO. Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario. Farm Hosp. 2010; 34: 56-8.
- 13. Joint Commission. Safely implementing health information and converging technologies. Sentinel Event Alert. 2008; 42.
- Institute of Medicine. Health IT and patient safety: Building safer systems for better care. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
- 15. The Office of the National Coordinator for Health Information Technology. Health information technology patient safety action & surveillance plan for public comment. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2012.
- 16. Murray MD. Automated medication dispensing devices. In: Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, et al, eds. Making health care safer: A critical analysis of patients safety practices. Evidence report/technology assessment No. 43. AHRQ Publication No. 01-

- E058. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; July 2001.
- 17. Fung EY, Leung B, Hamilton D, Hope J. Do Automated dispensing machines improve patient safety? CJHP. 2009;62:516-9.
- Perras C, Jacobs P, Boucher M, Murphy G, Hope J, Lefebvre P, et al. Technologies to reduce errors in dispensing and administration of medication in hospitals: clinical and economic analyses. Technology report No 121. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: 2009.
- McKibbon KA, Lokker C, Handler SM, Dolovich LR, Holbrook AM, O'Reilly D, et al.. Enabling medication management through health information technology. Evidence Report/Technology Assessment No. 201. AHRQ Publication No. 11-E008-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2011.
- Álvarez Díaz AM, Delgado Silveira E, Pérez Ménendez-Conde C, Pintor Recuenco R, Gómez de Salazar López de Silanes E, Serna Pérez J, et al. Nuevas tecnologías aplicadas al proceso de dispensación de medicamentos. Análisis de errores y factores contribuyentes. Farm Hosp. 2010;3:59-67.
- 21. Mandrack M, Cohen MR, Featherling J, Gellner L, Judd K, Kienle PC, et al. Nursing best practices using automated dispensing cabinets: Nurses key role in improving medication safety. Medsurg Nursing. 2012;21:134-44.
- 22. Miller K, Shah M, Hitchcock L, Perry A, Englebright J, Perlin J, et al. Evaluation of medications removed from automated dispensing machines using the override function leading to multiple system changes. In: Henriksen K, Battles JB, Keyes MA, Grady ML, editors. Advances in patient safety: New directions and alternative approaches. Vol. 4. Technology and Medication Safety. AHRQ Publication No. 08-0034-4. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2008.
- 23. ECRI Institute. Risk managers 10 strategies for health IT success. Risk Management Reporter. 2013;32(3):1-11.
- 24. Institute for Safe Medication Practices. Results workbook. 2009 ISMP Medication Safety Self Assessment® for Automated Dispensing Cabinets. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices; 2010. [citado 28-8-2013]. Disponible en: http://www.ismp.org/selfassessments/ADC/ISMP ADC Workbook posted.pdf
- 25. Joint Commission. Medication management standard MM.05.01.01. In: Comprehensive accreditation manual for hospitals. (Updated annually). Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission.

#### Anexo 1. Breve descripción de los procedimientos esenciales para la utilización segura de los SAD

- 1. Establecer un entorno que disponga de unas condiciones apropiadas para el uso de los SAD. Las características del entorno en el que se encuentran ubicados los SAD pueden contribuir a que se produzcan errores de medicación. Numerosos errores comunicados a los programas de notificación y aprendizaje de errores de medicación del ISMP presentan como factor contribuyente común unas condiciones ambientales inapropiadas, fundamentalmente un entorno de trabajo ruidoso y un área de trabajo ocupada y desordenada.
- 2. Garantizar la seguridad de los SAD. Deben establecerse procedimientos de seguridad para garantizar el control adecuado de los medicamentos almacenados fuera del Servicio de Farmacia y evitar la posibilidad de que se produzcan retiradas no justificadas de medicamentos.
- **3. Utilizar SAD conectados a la prescripción electrónica.** El uso de SAD conectados a la prescripción electrónica permite que el farmacéutico pueda validar las prescripciones nuevas que se efectúen, antes de que la enfermera u otro profesional sanitario puedan retirar el medicamento.
- **4. Definir la información que debe aparecer en la pantalla de los SAD.** Disponer de información suficiente sobre los pacientes y sobre los medicamentos en el momento de la dispensación y la administración es clave para la seguridad. Dado que la pantalla de los SAD dispone de un espacio limitado, es importante establecer qué datos son los más útiles para los usuarios, para que puedan identificar con facilidad al paciente y conocer la prescripción médica, así como disponer de la información adicional de ayuda que sea necesaria para un uso correcto de los medicamentos.
- **5. Establecer y mantener un contenido adecuado de los SAD.** Se debe establecer y actualizar el contenido de los SAD en función del tipo de pacientes atendidos en cada unidad asistencial. Los tipos y las cantidades de medicamentos incluidos en los SAD deben revisarse y ajustarse periódicamente teniendo en cuenta las prescripciones, los consumos y las necesidades habituales de los pacientes ingresados. Debe establecerse y aprobarse una lista de medicamentos para cada unidad.

Anexo 1. Breve descripción de los procedimientos esenciales para la utilización segura de los SAD (continuación)

- **6. Diseñar adecuadamente la configuración de los SAD.** La restricción del acceso a determinados medicamentos reduce el riesgo de errores al retirar la medicación. Entre la medicación almacenada en un SAD puede haber medicamentos de alto riesgo o de alto coste, por lo que resulta importante asegurar que se retira siempre el medicamento correcto. Por este motivo, cada medicamento debe tener asignada una posición única y diferenciada dentro del SAD, de manera que cuando se vaya a retirar un medicamento sólo se pueda acceder al que se busca.
- 7. Definir procedimientos seguros para la reposición de medicamentos en los SAD. La reposición de los medicamentos de los SAD incluye varias etapas en las que participa el Servicio de Farmacia y personal de enfermería de las unidades. Es importante diseñar un procedimiento con redundancias para que siempre se coloque el medicamento correcto en la posición correcta. Se han registrado incidentes mortales como consecuencia de que se retiró un medicamento erróneo porque se había almacenado en un lugar equivocado. También es importante que la reposición se organice de manera que los usuarios tengan que seguir siempre de forma obligatoria un procedimiento correcto y que se evite la posibilidad de actuar de otra manera.
- **8. Definir procedimientos seguros para la retirada de medicamentos de los SAD.** Se establecerán unas directrices para reducir el riesgo de que se produzca un error al retirar los medicamentos del SAD y se administre un medicamento erróneo o una dosis incorrecta. La configuración del SAD y su contenido (variedad de medicamentos, dosis, volúmenes y concentraciones) influyen en la selección y retirada del medicamento correcto del SAD.
- 9. Establecer directrices para las retiradas excepcionales de medicamentos de los SAD (función «override»). Es preciso establecer directrices para las retiradas excepcionales de medicamentos de los SAD sin validación farmacéutica (función «override»), que posibiliten la retirada urgente de un medicamento cuando la situación clínica del paciente lo justifique. Estas directrices no deben consistir exclusivamente en definir una lista con los medicamentos que sea posible retirar en estas circunstancias, ya que en la mayoría de los casos se puede disponer de tiempo suficiente para la validación.
- 10. Estandarizar los procedimientos para llevar los medicamentos desde los SAD al lugar de administración a los pacientes. Se establecerá un procedimiento para llevar los medicamentos desde los SAD hasta el lugar de administración a los pacientes que reduzca el riesgo de que se administre un medicamento de forma errónea, bien sea a un paciente equivocado o bien en un tiempo equivocado. Para reforzar la seguridad del sistema, es necesario que los SAD se ubiquen estratégicamente, para evitar que las enfermeras tengan que realizar largos desplazamientos durante la administración de medicamentos, o incluso que se necesiten SAD adicionales. Una localización inapropiada de los SAD o un número insuficiente de los mismos pueden conducir a comportamientos de riesgo, como es el traslado simultáneo de medicamentos para más de un paciente o para más de una hora de administración. La seguridad de este proceso también dependerá de las medidas de seguridad de que disponga la institución cuando se llevan los medicamentos desde los SAD hasta el paciente.
- 11. Eliminar el proceso de devolución de medicamentos directamente a los cajetines de los SAD. La devolución de medicamentos por los usuarios directamente a los cajetines o compartimentos de los SAD constituye una fuente de errores de almacenamiento. Al realizarse la devolución, se pueden colocar los medicamentos en un compartimento equivocado, bien sea por distracción, por confusión con un medicamento con un nombre similar o por un lapsus. Si se limita la devolución de medicamentos a un cajón común establecido para este propósito, se puede eliminar esta fuente de errores.
- 12. Formar a los profesionales sanitarios en el manejo de los SAD y evaluar su competencia. Todos los usuarios de los SAD (farmacéuticos, auxiliares, enfermeras, médicos, etc.) deben recibir formación sobre la seguridad en su utilización y debe evaluarse su competencia de forma periódica. La formación sobre el manejo seguro de los SAD suele realizarse cuando se incorpora un nuevo usuario o cuando se instala el SAD, pero también debería realizarse periódicamente una formación continuada para mantener el uso correcto de los SAD. Los usuarios que carecen de formación adecuada pueden desarrollar prácticas de trabajo y hábitos poco seguros.
- 13. Incluir la evaluación de los SAD en los programas de calidad y gestión de riesgos. Los diferentes procesos de utilización de los SAD, con sus correspondientes etapas, deben estar contemplados en los programas de calidad y de gestión de riesgos. Los incidentes que ocurran deben registrarse y analizarse con objeto de implantar mejoras. Deben existir indicadores de calidad, cuya monitorización continua garantice un funcionamiento y uso correcto de los SAD, así como la prestación segura de sus funciones.
- 14. Establecer planes de mantenimiento y de contingencia para garantizar el funcionamiento de los SAD. Los SAD son dispositivos electromecánicos gobernados por un sistema informático. Existen múltiples motivos que pueden dejar a estos sistemas fuera de servicio durante periodos de tiempo variables, dificultando así el acceso a los medicamentos y retrasando su administración. Deben establecerse procedimientos de mantenimiento y de contingencia, para asegurar la continuidad del suministro de medicamentos a los pacientes.





#### **ORIGINALES**

# Calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria

D. González Bermejo<sup>1</sup>, M.ª P. Vicente Sánchez<sup>2</sup>, C. Pozuelo González<sup>3</sup>, D. Macías Saint-Gerons<sup>1</sup>, V. Greciano Greciano<sup>1</sup> y C. de la Fuente Honrubia<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Madrid.
- <sup>2</sup> Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I de Oncología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- <sup>3</sup> Servicio de Farmacia de la Dirección Asistencial Centro. Servicio Madrileño de Salud.

#### Resumen

Objetivos: Describir la calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano promovidos por los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH).

*Métodos:* Se identificaron los estudios promovidos por los SFH registrados en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) durante 2009-2011 y/o publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* en el mismo período. Se analizaron los aspectos éticos y metodológicos más relevantes. Con el fin de conocer las diferencias de los estudios promovidos por los SFH respecto a estudios realizados por otros promotores, se compararon con los estudios registrados durante 2003-2007.

Resultados: Se registraron en la AEMPS 22 estudios promovidos por SFH, que comparados con aquellos realizados por promotores diferentes, mostraron un menor cumplimiento de los aspectos éticos recogidos en la normativa, así como resultados más discretos y estadísticamente significativos (p < 0,05), respecto a justificación del tamaño muestral (41,5% vs 80%) o ámbito internacional (0% vs 24%). Respecto a los estudios publicados en la revista Farmacia Hospitalaria (n = 52), ninguno fue registrado en la AEMPS. En comparación con los estudios registrados promovidos por SFH, presentaron menor calidad metodológica, en aspectos tales como presencia de grupo control (3,8% vs 27,3%) (p = 0,0072) o justificación del tamaño muestral (19,2% vs 42,8%) (p < 0,05).

Conclusión: Existen aspectos administrativos, metodológicos y éticos de los estudios promovidos por los SFH que deben ser mejorados según la normativa. El registro en la AEMPS, parece tener un efecto positivo en el rigor científico y ético de los protocolos de investigación.

#### PALABRAS CLAVE

Observacional; Posautorización; Postautorización; Investigación

Farm Hosp. 2013;37(6):482-488

\* Autor para correspondencia. Correo electrónico: dgonzalezb@aemps.es (Diana González Bermejo)

#### Ethical and methodological quality of non-interventional post-authorization studies promoted by hospital pharmacy departments

#### Ahstract

*Objectives*: To describe the ethical and methodological quality of non-interventional post-authorization studies promoted by Hospital Pharmacy Departments (HPD).

Methods: HPD promoted studies in the 2009-2011 period included in the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) registry and/or published in "Farmacia Hospitalaria" were identified. The most relevant ethical and methodological characteristics were analyzed. Studies promoted by HPD were also compared with studies not promoted by HPD.

Results: Twenty two studies promoted by HPD, and registered in the AEMPS were identified. Within the registered studies HPD promoted studies had lower sample size estimation (41,5% vs 80%) and international scope (0% vs 24%) compared to non HPD promoted studies with significant differences (p < 0,05). None of the published studies in the journal Farmacia Hospitalaria have been registered in the AEMPS and had lower methodological quality than the registered studies promoted by HPD in characteristics such as presence of control group (3,8% vs 27,3%) (p = 0,0072) and the sample size estimation of (19,2% vs 42,8%) (p < 0,05).

Conclusion: The management and the methodological and ethical characteristics of the studies promoted by HPD should be improved according to the regulation. The registration in the AEMPS might have a positive impact on the quality of these research protocols.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.872

#### **KEYWORDS**

Non-interventional; Post-authorization; Research

Farm Hosp. 2013;37(6):482-488

#### Introducción

El farmacéutico de hospital, por su formación, acceso a fuentes de información sobre medicamentos y experiencia en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes, puede aportar información relevante sobre la efectividad, seguridad y patrones de uso de los medicamentos cuando éstos son utilizados en condiciones reales, en aquellas áreas en las que se haya detectado falta de evidencia o para resolver dudas concretas derivadas de su uso<sup>1,2</sup>. En este sentido, la participación del farmacéutico en estudios de tipo observacional con medicamentos puede ser de gran utilidad.

Publicaciones previas han descrito el papel del farmacéutico de hospital en los ensayos clínicos<sup>3,4</sup>. No obstante, no se ha analizado su papel en los estudios observacionales. Cabe mencionar que las normativas que aplican a ambos tipos de estudios son igualmente de obligado cumplimiento, con independencia del promotor o responsable del proyecto (profesional sanitario, sociedad científica, fundación, universidad o industria farmacéutica)<sup>2,4</sup>.

Los estudios promovidos y realizados por farmacéuticos de hospital poseen un valor adicional al considerarse que recogen el uso real del medicamento y sus efectos sin factores de distorsión, al poder establecer los mecanismos que garanticen una disociación efectiva entre la prescripción de la medicación y la participación del paciente en el estudio<sup>6,7</sup>. Esto constituye una ventaja sobre los estudios en los que la investigación del uso de un medicamento corre a cargo de quien lo prescribe, pues es conocido que ello puede alterar los hábitos del prescriptor y conducir a sesgos en los resultados —Efecto Hawthorne<sup>8</sup>—.

No obstante, para obtener resultados válidos, estos estudios han de contar con las garantías necesarias para asegurar una calidad óptima desde un punto de vista ético y metodológico, exigible a todo tipo de investigación clínica. Estos requisitos se recogen en la Orden SAS 3470/2009, con la que es preciso estar familiarizado a la hora de llevar a cabo estudios observacionales con medicamentos.

Este artículo, pretende describir las características de los estudios observacionales promovidos por los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH), su calidad ética y metodológica, así como su adecuación a la normativa aplicable.

#### Materiales y métodos

Se ha recogido información de todos aquellos estudios posautorización de tipo observacional (EPA) promovidos por los SFH y registrados (RFH) en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el período comprendido entre el 25 de diciembre de 2009 (fecha en la que se publicó la Orden SAS 3470/2009<sup>5</sup>) y 31 de diciembre de 2011.

La información de los estudios registrados en la AEMPS se obtuvo de la base de datos GESTO (Gestión de Estudios Observacionales), en la que se incluyen datos administrativos, metodológicos, aspectos éticos, información de seguimiento y dictámenes emitidos por las autoridades sanitarias.

De cada unos de los protocolos de los estudios se recogieron datos administrativos (promotor, monitor), datos metodológicos (ámbito de estudio, fuente de información, diseño del estudio, objetivos, número de centros, ámbito asistencial, notificación de reacciones adversas y período de estudio), datos de la medicación objeto de estudio (principio activo, grupo farmacológico), aspectos éticos (consentimiento informado, hoja de información al paciente, procedimiento de confidencialidad de datos, solicitud de evaluación a un Comité de Ética de la Investigación —CEI—), resolución de las autoridades competentes y tipo de estudio según clasificación asignada por la AEMPS, de acuerdo con la Orden SAS 3470/2009<sup>5</sup>.

Para caracterizar mejor la calidad de los estudios promovidos por los SFH, y poder contar con un grupo de estudios de referencia registrados en la AEMPS que pudiera ser comparable, se identificaron también los estudios posautorización de tipo observacional registrados en el período 2003-2007 realizados por "Otros Promotores" (OP-2003-2007), para los cuales existen datos disponibles y publicados por la AEMPS<sup>9</sup>.

Con el fin de conocer la calidad ética y metodológica de aquellos EPA promovidos por SFH que pudieran no haber sido registrados por la AEMPS, se analizaron como muestra representativa los artículos originales y originales breves publicados en la revista Farmacia Hospitalaria entre los años 2009 y 2011 (PFH). Se recogieron, cuando estaban disponibles en la publicación, los parámetros mencionados anteriormente relativos a las características y calidad de los estudios.

Para determinar si el cumplimiento con la normativa mejora la calidad de los EPA promovidos por SFH, se realizó una comparación estadística de aquellas variables que se consideraron relevantes, entre los RFH (cumplidores de la normativa) y los PFH no registrados en la AEMPS (no cumplidores de la normativa).

Los resultados de las variables discretas se expresaron como porcentaje y las de las variables continuas como la mediana y amplitud intercuartil (percentil 25 [p25] y percentil 75 [p75]). Para la comparación de dos porcentajes se empleó la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se analizaron mediante la prueba U Whitney.

#### Resultados

En el período estudiado se registraron en la AEMPS 744 EPA, de los cuales 22 (3%) eran estudios RFH. La potencia estadística alcanzada para las comparaciones que incluían las variables "estimación del tamaño mues-

tral" y "solicitud de evaluación por un CEI" fue superior al 95% (error alfa = 0,05). Estos cálculos están disponibles 24 mediante solicitud a los autores.

Entre aquellos estudios cuyos promotores son investigadores independientes de unidades clínicas pertenecientes a hospitales y centros sanitarios (283), los estudios RFH suponen un 5%. El resto de promotores están representados por los siguientes sectores: industria farmacéutica: 328 (44%), sociedades científicas: 96 (13%), fundaciones e institutos de investigación: 30 (4%), universidades: 7 (1%). De los estudios RFH, 7 (32%) preveían un seguimiento prospectivo de los participantes y 15 (68%) presentaban otros diseños diferentes.

Todos estos EPA fueron de ámbito nacional, 8 (36%) fueron multicéntricos y el historial clínico fue la fuente de información en gran parte de ellos (9 [41%]). En 15 estudios se proponía un tamaño muestral, previendo incluir un total de 785.210 pacientes (mediana = 300; p25 = 80; p75 = 700).

Los objetivos generales más estudiados fueron seguridad, utilización de medicamentos e investigación de resultados (Tabla 1) y los grupos terapéuticos más investigados fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores (36,4%) y los 12 antiinfecciosos (22,7%).

El diseño de los estudios se presenta en la tabla 2. Entre los 18 EPA de tipo longitudinal (82%), 6 (33%) tenían grupo control. A su vez, de los 11 los estudios que presentaban como objetivo evaluar la seguridad de medicamentos 4 disponían de grupo control (36%), encontrando un porcentaje similar (3, [33%]) entre los 9 estudios que evaluaban investigación de resultados. El tamaño muestral y otros aspectos metodológicos se muestran en la figura 1.

El ámbito en el que mayoritariamente se pretendían desarrollar estos estudios fue atención especializada (consultas) (50%), seguido de hospitalización (ingresos) (36%) y ámbito mixto (atención especializada y primaria, 14%)

El plan de trabajo del estudio figuraba en el 55% de los protocolos, mientras que tan sólo 1 de los 7 estudios de seguimiento prospectivo, recogía el procedimiento de notificación de sospechas de reacciones adversas. En ninguno de estos últimos, se preveía en el protocolo la presentación de informes de seguimiento a las autoridades sanitarias y tampoco constaba la solicitud de autorización a los organismos competentes de las comunidades autónomas correspondientes. En un único estudio (4,5%) se

	N° Estudios RFH (%) N = 22	N° Estudios PFH (%) N = 52	N° Estudios OP-2003/2007 (%) N = 349	Valor p#	Valor p\$
1. Investigación de resultados					
Efectividad Calidad de vida	8 (36,4) 0	21 (40,9) 0	224 (64,2) 59 (17,0)	NS ND	0,0120 0,0328
2. Seguridad					
Cuantificación RAM	9 (41,0)	15 (28,9)	188 (53,9)	NS	NS
Identificación FR	3 (13,6)	5 (9,6)	11 (3,1)	NS	0,0431
Identificación nuevas RAM	2 (9,0)	4 (7,7)	7 (2,0)	NS	NS
Evaluación de intervenciones o medidas	3 (13,6)	10 (19,2)	2 (0,6)	NS	0,0017
3. Estudios de utilización de medicamento	os				
Uso cualitativo	6 (27,3)	15 (28,9)	64 (18,3)	NS	NS
Uso cuantitativo	5 (22,7)	0	8 (2,3)	0,0016	0,004
Cumplimiento	3 (13,6)	8 (15,4)	43 (12,3)	NS	NS
1. Farmacoeconomía					
Estudio coste-beneficio	0	0	4 (1,1)	ND	NS
Estudio coste-efectividad	5 (22,7)	4 (7,7)	6 (1,7)	0,1149	0,0002
5. Epidemiología de la enfermedad	0	0	44 (12,6)	ND	NS
6. Otros	3 (13,6)	1 (1,9)	35 (10,0)	NS	NS

RFH: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria y registrados en la AEMPS.

PFH: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria, publicados y no registrados en la

OP-2003/2007: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por otros promotores y registrados en la AEMPS.

FR: Factor de Riesgo; RAM: Reacción Adversa a Medicamentos;

<sup>#:</sup> correspondiente a la comparación RFH vs. PFH; \$: correspondiente a la comparación RFH vs. OP-2003/2007; NS: no significativo; ND: no disponible

<sup>\*</sup>La suma de estudios por objetivos es mayor que el total para cada categoría, dado que un mismo estudio puede presentar varios objetivos.

Tabla 2.	Diseño.	de los	estudios	posautorización

	N° Estudios RFH (%) N = 22	N° Estudios PFH (%) N = 52	N° Estudios OP-2003/2007 (%) N = 349	Valor p#	Valor p <sup>\$</sup>
1. Seguimiento con grupo control	6 (27,3)	2 (3,8)	61 (17,5)	0,0072	NS
Prospectivo	4 (18,2)	1 (1,9)	46 (13,2)	0,0252	NS
Retrospectivo	2 (9,0)	1 (1,9)	14 (4,0)	NS	NS
Ambispectivo	0	0	1 (0,3)	ND	NS
2. Seguimiento sin grupo control	12 (54,5)	37 (71,1)	228 (65,3)	NS	NS
Prospectivo	3 (13,6)	18 (34,6)	201 (57,6)	NS	0,0001
Retrospectivo	9 (41,0)	19 (36,5)	26 (7,5)	NS	<0,0001
Ambispectivo	0	0	1 (0,3)	ND	ND
3. Casos y controles	1 (4,5)	0	1 (0,3)	NS	NS
4. Corte tranversal	3 (13,6)	9 (17,3)	32 (9,1)	NS	NS
5. Transversal más seguimiento no controlado	0	3 (5,8)	25 (7,2)	NS	NS
6. Otros diseños	0	1 (1,9)	2 (0,6)	NS	NS

RFH: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria y registrados en la AEMPS.

PFH: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria, publicados y no registrados en la

OP-2003/2007: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por otros promotores y registrados en la Agencia Española de Medicamentos. #: correspondiente a la comparación RFH vs. PF; 5: correspondiente a la comparación RFH vs. OP-2003/2007; NS: no significativo; ND: no disponible.

preveía el envío de informe final a las autoridades competentes una vez concluido el estudio.

Respecto a los aspectos éticos (Tabla 3), 11 estudios (50%) reflejaban la intención de solicitar la revisión por parte de un CEI o aportaban un documento que acreditara dicha revisión. El procedimiento de confidencialidad de datos del paciente se describía en 10 estudios (45%). Asimismo, se preveía solicitar consentimiento informado en 12 estudios (55%) y 11 (50%) presentaban hoja de información al paciente. Gran parte de los estudios que no presentaban procedimiento de confidencialidad de datos, hoja de información al paciente o no preveían la solicitud de consentimiento informado al paciente se correspondía con aquellos que no indicaron su intención de solicitar valoración a un CEI (70%, 64% y 70% respectivamente).

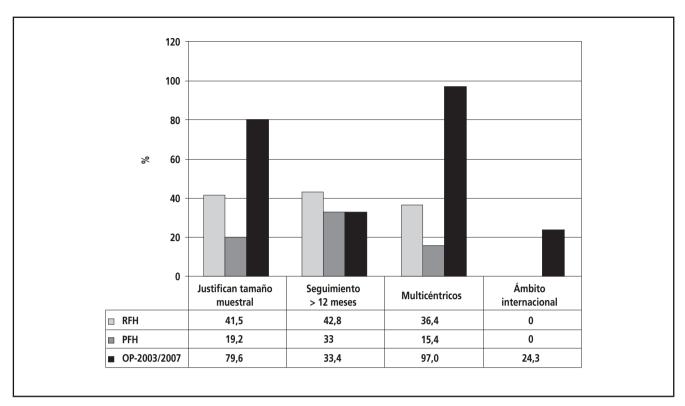
Al comparar estos resultados con los datos disponibles para los estudios OP-2003/2007 (N = 349), se observaron ciertas diferencias. En cuanto a los objetivos de investigación, los estudios RFH investigaban en mayor medida de los factores de riesgo para desarrollar eventos adversos, evaluación de intervenciones o medidas, el uso cuantitativo de los medicamentos y aspectos farmacoeconómicos. Por el contrario, un mayor porcentaje de los registrados en 2003/2007, estudiaban la efectividad (Tabla 1).

Una mayor proporción de estudios RFH poseían grupo control, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. El seguimiento retrospectivo fue más habitual en estudios RFH que en los estudios OP-2003/2007, mientras que en estos predominaba el diseño longitudinal prospectivo sin grupo control (p = 0,001) (Tabla 2).

Respecto a otros aspectos metodológicos relevantes (justificación del tamaño muestral, el ámbito internacional de los estudios y su realización en más de un centro de investigación) los estudios RFH presentaban resultados más discretos que los encontrados para los estudios OP-2003/2007 (Figura 1), resultando la diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05) en todas las comparaciones. No se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto al porcentaje de estudios longitudinales con seguimiento mayor de 12 meses.

Los aspectos éticos relevantes se contemplaron con mayor frecuencia en los estudios OP-2003/2007 que en los RFH (Tabla 3).

El plan de trabajo del estudio se detallaba con mayor frecuencia en los protocolos de los estudios OP-2003/ 2007 que en los estudios RFH (83% vs. 55% respectivamente), así como el procedimiento de notificación de sospechas de reacciones adversas en los estudios prospectivos (93% vs 14%, respectivamente). El 60% de los estudios OP-2003/2007 preveía la presentación de informes de seguimiento a las autoridades sanitarias y el 79% del total, un informe final. En los estudios RFH, incumplían prácticamente en su totalidad estas obligaciones. De los 247 estudios que requerían el dictamen favorable por



**Figura 1.** Otros aspectos metodológicos relevantes. RFH: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria y registrados en la AEMPS.

PFH: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria, publicados y no registrados en la AEMPS.

OP-2003/2007: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por otros promotores y registrados en la AEMPS. Nota: El porcentaje correspondiente a la justificación del tamaño muestral en el grupo PFH corresponde al porcentaje de estudios que indicaban haber estimado el tamaño de la muestra, no obstante, puede haber estudios que consideraran este aspecto pero que omitieran este dato en la publicación.

parte de las comunidades autónomas correspondientes al período 2003/2007, había constancia de solicitud de autorización para el 67,6%. Sin embargo, para ninguno de los RFH había constancia del cumplimiento de dicho requerimiento.

Tras la revisión de los artículos publicados en la revista Farmacia Hospitalaria, se catalogaron como EPA 52 estudios (PFH). De estos, ninguno había sido registrado por la AEMPS: 20 estudios (38,5%) hubieran sido considerados EPA de seguimiento prospectivo (EPA-SP) y por tanto deberían haber sido autorizados por las autoridades sanitarias y 32 estudios (57,7%) hubieran sido clasificados como EPA con otros diseños diferentes al seguimiento prospectivo (EPA-OD). Todos se desarrollaron en ámbito nacional, 8 estudios (15,3%) fueron multicéntricos y el historial clínico fue la fuente de información de la mayoría de ellos (28 [53,8%]). En total estos estudios incluyeron 10202 pacientes (mediana = 73; p25 = 43, p75 = 242), siendo este dato ostensiblemente menor que el número de pacientes previsto incluir en estudios RFH (p = 0,0147).

Los objetivos más estudiados fueron, en este orden, seguridad, investigación de resultados y utilización de medicamentos (Tabla 1).

En cuanto a su diseño (Tabla 2), cabe destacar que entre los EPA longitudinales un 3,8% disponía de grupo control. Respecto a otros aspectos metodológicos (Figura 1), pocos estudios indicaban haber calculado el tamaño muestral o eran multicéntricos, siendo los resultados obtenidos más discretos a los correspondientes a estudios RFH (p < 0,05 en ambas comparaciones).

El 61,5% se desarrolló en atención especializada y el 36,5% en pacientes hospitalizados. Al igual que en los estudios RFH, los grupos terapéuticos más estudiados fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores (30,7%) y los antiinfecciosos (19,2%).

#### Discusión

Los resultados globales del estudio permiten concluir que la calidad ética y metodológica de los estudios RFH y PFH es claramente mejorable. Desde un punto de vista metodológico, la participación de un único investigador, centro o país en un estudio dificulta la representación de la diversidad de criterios clínicos y compromete su objetividad, por ello, el bajo número de estudios multicéntricos y/o internacionales podría indicar que muchos de

Tahla	<b>3</b> // c	nactos	áticos	mác	relevantes
Iabia	<b>J.</b> $\neg$	DECLOS	Cucos	HIIUS	relevantes

	N° Estudios RFH (%) N = 22	N° Estudios OP-2003/2007 (%) N = 349	Valor p
Solicitud de evaluació por un CEI	n 11 (50,0)	346 (99,1)	< 0,0001
Hoja de información al paciente	11 (50,0)	315 (90,2)	< 0,0001
Consentimiento informado	12 (54,5)	316 (90,5)	< 0,0001
Procedimiento de confidencialidad de datos	12 (54,5)	321 (92,0)	< 0,0001

RFH: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria y registrados en la AEMPS. OP-2003/2007: Estudios posautorización de tipo observacional promovidos por otros promotores y registrados en la AEMPS. Nota: Los aspectos éticos de un estudio no vienen reflejados en las publicaciones de los mismos, por lo que el grupo PFH, no se ha considerado al realizar las comparaciones. En el caso de los estudios registrados en la AEMPS esta información se basa en la intención o no de solicitar dichos documentos de acuerdo con el protocolo enviado.

ellos carecían de la representatividad adecuada para la generalización posterior de sus resultados<sup>10,11</sup>.

A su vez, son numerosos los estudios RFH y PFH que no presentan cálculo del tamaño muestral o poder estadístico, a pesar de ser parámetros que han de ser estimado antes del inicio de cualquier estudio que persiga el contraste estadístico de hipótesis. La precisión de los resultados puede verse comprometida en caso de no haberse previsto un tamaño muestral adecuado que posibilite alcanzar los objetivos previstos<sup>12,13</sup>. A esto último se une que un gran número de estudios no presentaban la descripción de un plan de trabajo, sin el cuál, es difícil realizar una estimación "a priori" de los recursos (humanos, sanitarios, económicos, informáticos, bibliográficos, etc...) necesarios para desarrollar el proyecto con garantías<sup>14</sup>.

Un aspecto positivo observado en los RFH es el número considerable de estudios que presentaban un grupo control, siendo mayor su proporción si lo comparamos con los estudios OP-2003/2007. El contraste de hipótesis en un estudio, hace necesaria la presencia de un grupo comparador que permita determinar la asociación y relación de causalidad entre el efecto observado y la exposición a un determinado medicamento. Dado que gran parte de los estudios RFH pretenden valorar aspectos de eficacia y seguridad de los medicamentos, parece razonable que muchos de ellos presenten grupo control para permitir su correcta evaluación 15-18. Por este motivo, en los estudios RFH se considera la presencia de grupo control como un factor positivo que contribuye a una mayor calidad metodológica.

En cuanto a la calidad ética de los estudios RFH, tan sólo la mitad de ellos indicaba su intención de solicitar la revisión por un CEI o acreditaban haberlo solicitado, aunque el hecho de no indicarlo en el protocolo no siempre implica que finalmente no se haya solicitado dicha revisión.

Los participantes en estudios observacionales, manifiestan a menudo que no se les proporciona la suficiente información antes de la participación en un estudio y su percepción de la negativa a participar es que puede afectar a sus cuidados médicos. Por este motivo, es esencial que la hoja de información y el consentimiento informado sean legibles y comprensibles para el paciente, atendiendo a su formación y nivel sociocultural, respetando a su vez la confidencialidad de los datos<sup>19,20</sup>. El CEI es el encargado de garantizar el cumplimiento de estos aspectos, asegurando la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en un estudio de investigación, representando por tanto el primer y principal paso para la revisión independiente de la calidad científica y ética de las propuestas de investigación, antes de su implementación<sup>5</sup>. Por todo ello, su revisión se considera esencial.

Dado que un elevado número de estudios no contaban con el dictamen favorable de un CEI, se registró un elevado porcentaje de estudios RFH que no garantizaban el cumplimiento de los derechos mínimos de los participantes exigibles a este tipo de investigaciones (no se les solicitaba consentimiento para su inclusión y/o no se les informaba de la utilización de sus datos o de sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre los mismos...).

Aunque es significativo el número de estudios registrados en la AEMPS promovidos por los SFH, el hecho de que no se haya registrado ninguno de los PFH, sugiere un desconocimiento de la normativa que aplica a los estudios observacionales por parte de los farmacéuticos de hospital. Por otro lado, cabría pensar que la complejidad de los procedimientos administrativos y la alta carga burocrática podrían haber influido en el incumplimiento detectado9.

Por otra parte, ninguno de los estudios RFH solicitó autorización a las autoridades competentes cuando por sus características les resultaba exigible. Además la remisión anecdótica de informes de seguimiento o finales a las autoridades sanitarias o no prever la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de las sospechas de reacciones adversas graves detectadas en el transcurso de los estudios prospectivos, subrayan el desconocimiento de la normativa.

Una de las finalidades de la Orden SAS/3470/2009<sup>5</sup>, así como del resto de normativa aplicable, es mejorar la calidad científica, metodológica y consideraciones éticas de los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. De la comparación entre los estudios RFH y PFH se puede concluir que aquellos registrados en la AEMPS presentan una calidad metodológica superior a

los no registrados, en aspectos tan relevantes como presencia de grupo control, justificación del tamaño muestral y magnitud de los estudios teniendo en cuenta el número de pacientes a incluir o incluidos.

Este trabajo presenta ciertas limitaciones. Una de ellas es que para determinar la calidad de los estudios promovidos por SFH pero no registrados por la AEMPS se han tomado como muestra los artículos publicados en la revista Farmacia Hospitalaria. No obstante, aunque no exista certeza de su representatividad, parece razonable pensar que los estudios publicados en este medio caracterizan suficientemente la labor investigadora de los SFH realizada al margen de la normativa.

Por otra parte, los protocolos analizados podrían ser diferentes del estudio realizado cuando en el trascurso del mismo se produjeran cambios que afectaran a aspectos fundamentales del protocolo y no se comunicaran los cambios a través de enmiendas al protocolo como indica la norma.

En cuanto a la comparación entre los estudios RFH y aquellos realizados por otros promotores, si bien la información de ambos grupos se puede considerar homogénea, hubiera sido deseable realizarla para períodos idénticos. No obstante, se utilizaron diferentes períodos por considerarse que en ambos la normativa aplicable presentaba requisitos similares<sup>21</sup>.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, existen aspectos administrativos, metodológicos y éticos de los EPA promovidos por parte de los SFH que deben ser considerados según la normativa, de modo que permitan al farmacéutico de hospital aportar, de acuerdo con su formación y estatus en la práctica clínica, la información sobre el medicamento que de él espera recibir la comunidad científica y la población.

A su vez, se deben incorporar los mecanismos necesarios para la adecuación de estos estudios a la normativa vigente, de modo que se garantice la protección de los derechos de los pacientes participantes.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

#### **Financiación**

Ninguna.

Los autores declaran no haber publicado previamente el trabajo, ni se encuentra en proceso de revisión de otra revista.

#### Bibliografía

 Pardo Gracia C. Sagales Torra M, Oms Arias M, Mas Lombarte MP. Evaluación de la atención farmacéutica en la prescripción de medicamentos. Farm Hosp. 1995;19:133-5.

- Jiménez Torres N, Climente Martí M, Juan Colomer J, Pérez Peiró C. Metodologías para la selección de medicamentos en el hospital. Farm Hosp. 2000;24:1-11.
- 3. Moreira Lima Gamboa M, Tesainer Bruneto A, Ferreira Dos Santos ME, Gregianin L. El papel del farmacéutico en los ensayos clínicos. Farm Hosp. 2011;35:341-2.
- Sacristán JA, Bolaños E. Papel de los servicios de farmacia en la realización de ensayos clínicos: punto de vista de la industria farmacéutica. Farma Hosp. 1995:19:364-7.
- 5. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. B.O.E. núm. 310, de 25 de diciembre de 2009, pp. 109761-109775.
- Larios D. Responsabilidad ética y legal del farmacéutico hospitalario. Farm Hosp. 2011;35:287-8.
- 7. Ordovás Baines J. Investigación clínica en España y servicios de farmacia hospitalaria. Farma Hosp. 1996;20:189-91.
- Pérez Martín A, Rol de la Morena MJ, Mareque Ortega M, Gómez Gómez M, Gómez Gómez C, Díaz de Cerio M. Efecto sobre el consumo de recursos hospitalarios de un programa de atención geriátrica domiciliaria en personas ancianas con patología cardiorrespiratoria muy evolucionada. Rev. Esp. Salud Publica 2001;75:559-67.
- de la Fuente Honrubia C, Macías Saint-Gerons D, Vargas Castrillón E, de Abajo Iglesias FJ. Non-interventional post-authorisation studies in Spain: impact of the 2002 regulation. Med Clin (Barc). 2010 S;135:423-27.
- Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. PLoS Med. 2011;8(5): e1001026.
- Blumenstein BA, James KE, Llnd BK, Mitchell HE. Functions and organization of coordinating centers for multicenter studies. Controlled Clinical Trials. 1995;16:4S29S.
- Marrugat J, Vila J, Pavesis M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. Med Clin (Barc). 1998;111:267-76.
- Sabaté D. El tamaño de muestra en los estudios de eficacia. Rev Epidem. Med. Prev. 2003;1:27-30.
- 14. Hahn M, Ruppert T, Bethke TD, Hundt F. Results of a survey on applied quality standards in non-interventional studies among the members of the German Association of Research-based Pharmaceutical Companies. Ger Med Sci. 2010;8:Doc 29.
- Vandenbroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. Gac Sanit. 2009;23:158.
- Freedland KE, Mohr DC, Davidson KW, Schwartz JE. Usual and unusual care: existing practice control groups in randomized controlled trials of behabioral interventions. Psychosom Med. 2011; 73:323-35.
- 17. Hochman M, McCormick D. Characteristics of published comparative effectiveness studies of medications. JAMA. 2010;303(10):951-8.
- Concato J, Lawler EV, Lew RA, Gaziano JM, Aslan M, Huang GD. Observational methods in comparative effectiveness research. Am J Med. 2010;123 Suppl 1:16-23.
- Kiguba R, Kutyabami P, Kiwuwa S, Katabira E, Sewankambo NK. Assessing the quality of informed consent in a resource-limited setting: A cross-sectional study. BMC Med Ethics. 2012;13:21.
- Vreeman R, Kamaara E, Kamanda A, Ayuku D, Nyandiko W, Atwo-li L, et al. A qualitative study using traditional community assemblies to investigate community perspectives on informed consent and research participation in western Kenya. BMC Med Ethics. 2012;13:23.
- 21. Circular 15/2002 de 10 de Octubre. Procedimientos de comunicación en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y elSistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Agencia Española del Medicamento. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/seguridad/200 2/home.htm. Acceso 13/09/2012.





#### **ORIGINALES**

### Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica

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

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

#### Resumen

*Objetivos:* Estudiar la seguridad de la triple terapia con telaprevir y el momento de aparición de las RAM en el tratamiento de la hepatitis C.

Método: Estudio observacional retrospectivo (Enero 2012-Junio 2013) de los pacientes con VHC genotipo 1 que hubieran finalizado las 12 semanas de triple terapia con telaprevir. Se recogieron las variables necesarias para caracterizar a los pacientes, y aquellas referentes al tratamiento recibido. La clasificación de las RAM se realizó según criterios de la División del SIDA versión 1.0.

Resultados: Se incluyeron 88 pacientes (78% hombres), 75% pacientes cirróticos. El 40,9% estaba coinfectado con VIH. Las principales RAM (incidencia > 40%) incluyendo todos los grados: toxicidad hematológica, cansancio, hiperuricemia, hiperbilirrubinemia y prurito. Las RAM graves (incidencia > 15%): trombocitopenia, anemia y neutropenia. El 3,4% presentó toxicodermia grave. El 51,1% requirió ajuste de dosis de ribavirina, 13,6% transfusiones de sangre, y 28,4% eritropoyetina exógena. El 8% requirió ingreso hospitalario motivado por la toxicidad del tratamiento. El tratamiento fue suspendido por toxicidad en el 6,8% de los pacientes: 3 por toxicodermia grave, 2 por toxicidad hematológica grave, y 1 por emesis grave. La trombocitopenia y la hiperbilirrubinemia se registraron de manera temprana en su mayor grado de toxicidad, mientras que el resto de RAM presentaron periodos de progresión más prolongados.

Conclusiones: El estudio señala un perfil de toxicidad superior al descrito en los ensayos clínicos, principalmente en cuanto a toxicidad hematológica, y permite predecir un rango de tiempo de mayor probabilidad de aparición de las RAM.

#### **PALABRAS CLAVE**

Telaprevir; Seguridad; Triple terapia; Reacción adversa (RAM); Hepatitis C

Farm Hosp. 2013;37(6):489-493

\* Autor para correspondencia. Correo electrónico: sangrador\_cri@gva.es (Cristina Sangrador Pelluz).

## Safety in the clinical practica of the triple teraphy with telaprevir in chronic hepatitis C

#### **Abstract**

*Purpose:* To study the safety of triple therapy with telaprevir and the time of appearance of the RAM in the treatment of hepatitis *C* 

Method: A retrospective observational study (January 2012-June 2013) of patients with HCV genotype 1 who had completed 12 weeks of triple therapy with telaprevir. The following variables were needed to characterize patients, and those relating to the treatment received. The classification of ADR was performed according to criteria of the SIDA Division 1.0.

Results: We included 88 patients (78% male), 75% cirrhotic patients. 40.9% were coinfected with HIV. The main ADR (incidence > 40%) including all grades: haematological toxicity, fatigue, hyperuricemia, hyperbilirubinemia and pruritus. Serious ADR (incidence > 15%): thrombocytopenia, anemia and neutropenia. 3.4% had severe toxicodermia. 51.1% required ribavirin dose adjustment, blood transfusions 13.6%, and 28.4% exogenous erythropoietin. The 8% required hospitalization motivated by treatment toxicity. The treatment was stopped for toxicity in 6.8% of patients: 3 severe toxicodermia, 2 severe haematological toxicity, and 1 severe emesis. Thrombocytopenia and hyperbilirubinemia occurred at an early stage in its higher degree of toxicity, while the other ADR presented progression longer periods.

Conclusions: The study shows a superior toxicity profile to that described in clinical trials, mainly with regard to hematologic toxicity, and predicts a time range of highest probability of occurrence of ADR.

#### **KEYWORDS**

Telaprevir; Safety; Triple therapy; Adverse drug reaction (ADR); Hepatitis C

Farm Hosp. 2013;37(6):489-493

#### Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud mundial, y actualmente es la primera causa de hepatopatía crónica y de trasplante hepático en los países occidentales¹. Se estima que entre el 1 y el 5% de la población mundial está infectada por el VHC<sup>2,3</sup>. En Europa, los datos de prevalencia de infección por VHC oscilan 1,5 y el 3%⁴. La prevalencia de infección por VHC en portadores del VIH varía según distintos estudios entre un 45 y un 65%⁵.

El principal factor que influencia la posibilidad de curación en pacientes con hepatitis C es el genotipo viral. La infección por genotipo 1 es la forma más común y supone el 75% de los infectados por VHC en España, mientras que la infección por genotipos 2 y 3 representa 20%-25% de los casos<sup>6</sup>.

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento convencional para la infección por VHC consistía en la combinación de interferón pegilado y ribavirina<sup>7,8</sup>. Sin embargo, a partir del 2011, fueron aprobados dos nuevos fármacos antivirales de acción directa, Telaprevir y Boceprevir, que actúan inhibiendo la proteasa de serina NS3\*4 del VHC, enzima necesaria para la replicación del virus<sup>9</sup>, y que están indicados en combinación con peginterferon y ribavirina en el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipo 1<sup>10</sup>.

En Junio de 2011 se publicaron en New England Journal of Medicine los resultados de los ensayos clínicos de fase III ADVANCE<sup>11</sup> y REALICE<sup>12</sup> acerca de la terapia combinada con telaprevir. En ellos se describe una tasa de respuesta viral sostenida en torno al 75% en los pacientes naive y de aproximadamente el 50% en pacientes que habían fracasado a terapias previas.

La incorporación del telaprevir al tratamiento de la hepatitis C crónica consigue incrementar la eficacia y acortar la duración del tratamiento, pero también aumentan notablemente los efectos adversos del mismo<sup>13</sup>. Las reacciones adversas (RAM) de grado 2 o superior notificadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq$  5,0%) en los ensayos clínicos al asociar telaprevir fueron anemia, exantema, prurito, náuseas y diarrea<sup>10-12</sup>.

En cuanto a las RAM clasificadas como graves (grado 3 o superior) más frecuentes (incidencia  $\geq$  1,0%) fueron anemia, exantema, trombocitopenia, linfopenia, prurito y náuseas  $^{10-12}$ .

La incorporación de nuevos fármacos en la terapéutica actual, hace necesario la realización de estudios que evalúen su perfil de toxicidad en la práctica clínica. Conocer la seguridad de la terapia combinada con telaprevir, así como el momento de aparición de las RAM a lo largo del tratamiento, nos permitirá un mejor conocimiento y manejo del fármaco en el ámbito de la atención farmacéutica al paciente.

Los objetivos del estudio son:

 Estudiar la seguridad del tratamiento combinado con ribavirina, peginterferon alfa, y telaprevir para

- el tratamiento de la hepatitis C en la práctica clínica
- Conocer el momento de aparición de las RAM desde el inicio de tratamiento con telaprevir, para poder establecer futuras estrategias que nos ayuden a diseñar actuaciones en al ámbito de la seguridad al paciente.

#### Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo de 1 año y 6 meses de duración (Enero 2012- Junio 2013) realizado en nuestro Departamento de Salud.

#### **Población**

Los criterios de inclusión fueron:

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

#### Método

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

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

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

#### Evaluación de la seguridad

La seguridad se valoró identificando el tipo y la gravedad de los eventos adversos desencadenados por el tratamiento. La clasificación de las RAM se realizó siguiendo los criterios de la División del SIDA (DAIDS, versión 1.0)<sup>14</sup>. La clasificación de la toxicidad cutánea se realizó de acuerdo a la ficha técnica del telaprevir, clasificándose en leves, moderadas o graves<sup>10</sup>.

## Evaluación del tiempo hasta la aparición de las RAM a telaprevir

Mediante la revisión de la historia clínica informatizada se registraron las RAM analíticas detectadas tras el inicio de la triple terapia con telaprevir. Se midió:

- Tiempo hasta la aparición de la RAM: tiempo que transcurre desde el inicio de la triple terapia con telaprevir hasta la aparición de la RAM independientemente del grado
- Tiempo hasta la aparición de la RAM de mayor grado: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se evidencie el mayor grado de dicha RAM
- Tiempo hasta la necesidad de tratamiento de soporte: tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la prescripción de eritropoyetina exógena o factores estimuladores de colonias.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS® versión 15.0. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión, y frecuencias absolutas y relativas. Para el tiempo hasta la aparición de la toxicidad se empleó un análisis de supervivencia de Kaplan Meier donde el tiempo se midió como días, y se expresó como mediana e intervalo.

#### Resultados

Se incluyeron 88 pacientes (78% hombres) con una edad media de  $51,6 \pm 8,6$  años.

Respecto al tipo de paciente: 40,9% eran pacientes naive, 35,2% recaedores, 12,5% respondedores parciales, y 11,4% respondedores nulos. El 40,9% de los pacientes estaba coinfectado con el VIH.

El 62,5% eran pacientes con infección por VHC genotipo 1B, y el 37,5% presentaban genotipo 1A.

Respecto al grado de fibrosis, el 75% de los pacientes presentaban un grado de fibrosis F4 (cirrosis grado A según la clasificación Child-Pugh), el 18,2% grado F3, y el 6,8% grado F2.

La incidencia de las RAM observadas incluyendo todos los grados se recoge en la tabla 1.

La clasificación de la gravedad de las RAM (grado 2 o superior) de acuerdo a la clasificación DAIDS se recoge en la tabla 2.

En cuanto a la toxicidad cutánea, el 12,5% de los pacientes presentaron reacciones dérmicas leves, el 10,2% moderadas y el 3,4% de tipo grave.

Respecto al tratamiento, el 51,1% de los pacientes requirió ajuste de dosis de peginterferon y/o ribavirina, siendo el 38,6% de los casos reducciones de ribavirina y en el 12,5% reducciones de ribavirina y peginterferon.

Durante la triple terapia, el 13,6% de los pacientes requirieron transfusiones de sangre, el 28,4% eritropoyetina exógena y el 1,1% estimuladores de colonias de granulocitos.

El 8% de los pacientes requirió ingreso hospitalario motivado por la toxicidad del tratamiento.

**Tabla 1.** Incidencia de las RAM incluyendo todos los grados

Reacción adversa	Incidencia incluyendo todos los grados (%)
Trombopenia	76,1%
Anemia	62,5%
Cansancio	59,1%
Hiperuricemia	50%
Neutropenia	48,9%
Prurito	42%
Linfopenia	39,8%
Hiperbilirrubinemia	36,4%
Reacción cutánea	26,1%
Anorexia	18,2%
Nauseas	14,8%
Prurito anal	12,5%
Insomnio	11,4%
Hemorroides	10,2%
Fiebre	8%
Cefalea	6,8%
Disgeusia	6,8%
Reflujo gastroesofágico	5,7%
Rectorragia	4,5%
Alteraciones creatinina	3,4%
Diarrea	2,3%
Gripe	2,3%

El tratamiento fue suspendido debido a su toxicidad en el 6,8% de los pacientes: 3 por toxicodermia grave, 2 por toxicidad hematológica grave, y 1 por emesis grave.

Los tiempos hasta la aparición de las alteraciones analíticas y de su progresión hasta la máxima toxicidad se recogen en la tabla 3.

El tiempo hasta la necesidad de tratamiento de soporte fue de 58 días (22-82) para la eritropoyetina exógena, y de 22 días en el paciente que requirió factores estimuladores de colonias.

#### Discusión

La triple terapia con telaprevir se ha convertido en la actualidad en uno de los tratamientos estándar para los

**Tabla 2.** Clasificación de la gravedad de las RAM registradas (grado 2 o superior)

Reacción adversa	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	23,9%	15,9%	_
Neutropenia	12,5%	14,8%	1,1%
Linfopenia	15,9%	1,1%	_
Trombocitopenia	42%	17%	2,3%
Hiperuricemia	15,9%	4,5%	_
Alteración creatinina	1,1%	1,1%	
Hiperbilirrubinemia	17%	13,6%	

Tabla 3.	Tiempos hasta la aparición de la RAM
	y de su máxima toxicidad

Reacción adversa	Tiempo hasta la aparición de la RAM mediana días (intervalo)	Tiempo hasta la aparición de la máxima toxicidad mediana días (intervalo)
Anemia	34 (12-80)	57 (27-82)
Neutropenia	30 (7-82)	49 (7-82)
Linfopenia	43 (11-80)	57 (17-82)
Trombocitopenia	23 (10-69)	31 (10-82)
Hiperuricemia	30 (14-82)	57 (16-82)
Alteración creatinina	43 (16-70)	66 (62-70)
Hiperbilirrubinemia	30 (15-77)	34 (15-77)

pacientes con hepatitis por VHC genotipo 1. Dicho tratamiento ha sido evaluado en dos ensayos clínicos pivotales<sup>11,12</sup> demostrando mayores tasas de curación que la terapia de referencia (peginterferon y ribavirina), aunque con mayor toxicidad. Sin embargo, en la actualidad no existen datos publicados a cerca de la toxicidad de la nueva terapia combinada con telaprevir en la práctica clínica habitual, así como de su momento de aparición durante el tratamiento.

La distribución de nuestra población en cuanto al sexo y edad media fue similar a la publicada en los ensayos clínicos<sup>11,12</sup>, sin embargo, en cuanto al genotipo del VHC, se observó una prevalencia superior del genotipo 1b (62,5%) respecto a los estudios publicados (41-45%)<sup>11,12</sup>. Además, la tasa de cirrosis hepática en nuestra población (75%) fue superior a la referida en los ensayos clínicos (21-26%)<sup>11,12</sup>, hecho que podría deberse a que en nuestra población se incluyeron pacientes coinfectados con VIH, que requerían un grado de fibrosis igual o superior a F3 para iniciar el tratamiento con telaprevir de acuerdo a las normas de nuestra Comunidad Autónoma<sup>4</sup>.

En un análisis conjunto de cinco estudios de fase II y III <sup>11-18</sup> que incluyó 1346 pacientes que recibieron tratamiento combinado con telaprevir, se observó una incidencia de exantema del 55% y de prurito del 51%, siendo en nuestro caso del 26,1% y del 42% respectivamente. Al igual que se describe en los principales estudios<sup>10</sup>, aproximadamente el 90% de las RAM dermatológicas registradas en nuestro trabajo fueron de tipo leve-moderado, sin embargo, se observó una incidencia de toxicodermia grave inferior a la publicada (3,4% vs 4,8%)<sup>11,12</sup>.

La incidencia de anemia en nuestro estudio (incluyendo todos los grados) fue del 62,5% frente al 32,1% referida en los ensayos clínicos fase II-III <sup>11,12,16-18</sup>. Además, en dichos estudios se observaron valores de hemoglobina <10 g/dl en el 34% de los pacientes que recibieron telaprevir<sup>10</sup>, dato inferior al obtenido en nuestro caso (39,8%).

Respecto a las RAM graves (G3 o superior) registradas en nuestro estudio, la incidencia de linfopenia fue similar a la observada en los principales ensayos clínicos (1,1% vs 0,6%)<sup>11,12</sup>.

En cuanto a los síntomas anorrectales, la incidencia observada en nuestro estudio fue del 12,5% para el prurito anal y del 10,2% en el caso de las hemorroides, frente al 6% y 12% señalada en los ensayos clínicos<sup>11,12,16-18</sup>.

La suspensión del tratamiento con telaprevir por RAM graves fue del 6,8% en nuestro trabajo, frente al 10% referenciado en los trabajos publicados<sup>11,12</sup>.

En cuanto a la tasa de transfusión de concentrados de hematíes, fue considerablemente superior en nuestro estudio (13,6%) respecto a la publicada en los ensayos clínicos (2,5%)<sup>10</sup>. Además, en dichos estudios no se permitieron medicamentos estimulantes de la eritropoyesis y solo se emplearon en el 1% de los pacientes<sup>11,12</sup>.

El ajuste de dosis de ribavirina durante el tratamiento con telaprevir fue superior en nuestro estudio respecto a los datos publicados (51,1% vs 21,6%)<sup>11,12</sup>.

Nuestro estudio señala la aparición de la trombocitopenia y la hiperbilirrubinemia en su mayor grado de toxicidad de manera temprana. Sin embargo, en el resto de RAM se observaron periodos de progresión más prolongados hasta alcanzar el máximo grado de toxicidad. El descenso de los niveles de hemoglobina tuvo lugar en las primeras cuatro semanas de tratamiento, alcanzando sus valores más bajos al final del periodo de tratamiento con telaprevir, hecho que coincide con los datos publicados<sup>10</sup>. En cuanto a la terapia de soporte, el tiempo hasta la necesidad de tratamiento con eritropoyetina exógena se correspondió bien con el momento de aparición de anemia de mayor grado.

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio hay que señalar que se trata de un estudio retrospectivo con datos obtenidos de las historias clínicas, encontrando en ocasiones una falta de información por incompleta cumplimentación de las mismas.

En cuanto a la comparación de nuestros resultados frente a los señalados en otras publicaciones, es conveniente tener en cuenta que nuestra población difiere principalmente de las de los ensayos clínicos en que no es homogenea, ya que incluye a diferente tipo de pacientes (naive y pretratados) y coinfectados con VIH.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio señalan un perfil de toxicidad superior al descrito en los principales ensayos clínicos. En concreto, se observa una mayor incidencia de toxicidad hematológica, principalmente en cuanto a la anemia y trombocitopenia.

El conocimiento del momento de aparición de la toxicidad al tratamiento nos permite predecir un rango de tiempo de mayor probabilidad de aparición de estas RAM, de manera que se puedan diseñar estrategias multidisciplinares para poder prevenir y mejorar el manejo de las mismas.

#### **Bibliografía**

- Liang T, Rehermann B, Seeff L, Hoofnagle J. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med. 2000;132:296-305.
- Cornberg M, Razavi H, Alberti A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int. 2011;2:30-60.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection Journal of Hepatology 2011;55:245-64.
- 4. Resolución del Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud de declaración como MAISE de Telaprevir y Boceprevir y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización en pacientes con hepatitis crónica C. Versión 3 (actualización 10/06/ 2013) (Consulta 01/07/2013). Disponible en: http://www.san.gva. es/web/dgfps/programa-paise
- Castilla, J. y De la Fuente, L.Trends in the number of human immunodeficiency virus infected persons and AIDS cases in Spain: 1980-1998]. Med. Clin. 2000;115:85-9.
- Romero Gómez M, Lacalle Remigio JR. Tratamiento de la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3: revisión sistemática. Gastroenterología y hepatología. 2006;2:139-45.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001;358:958-65.
- 8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:975-82.
- 9. Díaz Ferrer, J. Actualización en el tratamiento de la Hepatitis C. Acta Méd. Peruana. 2012;4:208-12.

- Ficha técnica de Incivo (Consulta 01/07/2013). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es\_ES/document\_library/EPAR\_\_ \_Product\_Information/human/002313/WC500115529.pdf
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med. 2011;364:2405-16.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. N Engl J Med. 2011;364:2417-28
- Boceprevir y telaprevir en el tratamiento de la hepatitis C. Boletín Farmacoterapéuitco Andaluz n°2 (Vol.28).Marzo-Abril 2012. (consulta 4/7/2013) Disponible en: http://www.cadime.es/es/boletin\_terapeutico\_andaluz.cfm?bid = 122
- Criterios de la División del SIDA (DAIDS, versión 1.0). (consulta 5/7/2013) Disponible en: http://www.hptn.org/web%20documents/hptn046/ssp/appendices/appendixe-toxicitytablesdaidsaegradingtablefinaldec2004.pdf.
- Comité Asesor de fármacos antivíricos de la FDA. Documento de instrucciones sobre telaprevir. Abril 2011. (consulta 4/7/2013). Disponible en: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/ComitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UC M252562.pdf
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2009; 360:1827-38.
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2010;362:1292-303.
- Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med. 2009;360:1839-50.





#### **ORIGINALES**

## Acquired haemophilia A in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribavirin: role of rituximab

M. Á. Fernández de Palencia Espinosa\*, V. Arocas Casañ, B. Garrido Corro y A. de la Rubia Nieto

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

#### **Abstract**

Background: Acquired haemophilia is an uncommon condition caused by the development of clotting factor inhibitors. To eliminate them, immunosuppressive therapy with corticosteroids and cytotoxic drugs is required.

Methods: We describe a case of rituximab use in acquired haemophilia refractory to conventional therapy in a 63 year old male patient with chronic hepatitis C virus infection who was receiving treatment with pegylated-interferon- $\alpha$ -2a plus ribavirin

Results: After 21 weeks of antiviral therapy, the patient was admitted to hospital with a large haematoma in the abdominal muscles. Factor VIII level was zero and inhibitor titer was 345 Bethesda units. Oral immunosuppressive therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide was administered for 1 month, with limited improvement. Therefore, cyclophosphamide was replaced by a four once-weekly dose of intravenous rituximab. Two months later, factor VIII level was normal and inhibitor titer was undetectable.

Conclusion: Rituximab may be useful for the treatment of acquired haemophilia resistant to standard therapy.

#### **KEYWORDS**

Acquired haemophilia A; Acquired factor VIII deficiency; Rituximab; Hepatitis C virus; Pegylated interferon alpha-2a

Farm Hosp. 2013;37(6):494-498

Hemofilia adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab

#### Resumen

Antecedentes: la hemofilia adquirida es un trastorno infrecuente causado por el desarrollo de inhibidores del factor de coagulación. Para eliminarlos, se requiere tratamiento con corticoides y fármacos citotóxicos. Métodos: describimos el caso del uso de rituximab en hemofilia adquirida refractaria al tratamiento convencional en un hombre de 63 años con infección crónica por el virus de la hepatitis C y que estaba recibiendo tratamiento con interferón pegilado a-2a y ribarivina.

Resultados: tras 21 semanas de tratamiento antivírico, el paciente fue ingresado en el hospital por un gran hematoma en la musculatura abdominal. La concentración de factor VIII era nula y el título de inhibidor fue de 345 unidades Bethesda. Se administró tratamiento inmunosupresor oral con metilprednisolona y ciclofosfamida durante 1 mes, con escasa mejoría. Así pues, se sustituyó la ciclofosfamida por una dosis semanal de rituximab intravenoso. Dos meses después, la concentración de factor VIII se normalizó y el título de inhibidor era indetectable. Conclusión: Rituximab puede ser útil en el tratamiento de la hemofilia adquirida resistente al tratamiento estándar.

#### **PALABRAS CLAVE**

Hemofilia adquirida A; Deficiencia adquirida de factor VIII; Rituximab; Virus de la hepatitis C; Interferón pegilado alfa-2a

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.686

Farm Hosp. 2013;37(6):494-498

Correo electrónico: mafpe13@gmail.com (Mª Ángeles Fernández de Palencia Espinosa).

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

#### Introduction

Acquired haemophilia A (AHA) is an unusual condition that results from the spontaneous development of autoantibodies against clotting factor VIII (FVIII), leading to inhibition of FVIII binding to von Willebrand factor, to activated factor IX, or to negatively charged phospholipids, and resulting in haemorrhage, principally in soft tissues and systemic bleeding episodes.1 The underlying mechanisms leading to the production of FVIII autoantibodies are not completely understood but their appearance during interferon (IFN) therapy for chronic hepatitis C virus (HCV) infection has been reported.<sup>2</sup> Prompt diagnosis of this acquired bleeding disorder is essential for appropriate management aimed at controlling haemorrhage and suppressing the inhibitor, both of which are necessary to restore normal haemostasis and to prevent risk of future bleeding episodes.

The diagnosis of AHA is based on the demonstration of an isolated prolongation of activated partial thromboplastin time which is not corrected by mixing patient plasma with normal plasma, associated with reduced FVIII levels and the presence of FVIII inhibitor. Treatment strategies in patients with acquired FVIII inhibitors have two main objectives. During the acute stage, effective control of bleeding is the primary aim which can be achieved with plasma exchange, the administration of human or porcine FVIII, desmopressin, activated prothrombin complex concentrate (APCC) and recombinant human activated factor VII (rFVIIa). Both APCC and rFVIIa have FVIII bypassing activity and are used for the treatment of patients with high titers of inhibitors. The longterm therapeutic goal is the eradication of the inhibitor, thereby curing the condition.3-5

Although up to 36% of patients experience a spontaneous disappearance of their autoantibodies within a few months of drug discontinuation, this is unpredictable. To eliminate FVIII inhibitors, immunosuppressive therapy with corticosteroids and cytotoxic drugs, alone or in combination, is regarded as the mainstay of therapy.<sup>1</sup>

#### **Case Report**

A single, non-haemophilic, 63 year old male patient with chronic HCV infection was started on treatment with pegylated-interferon- $\alpha$ -2a (peg-INF- $\alpha$ -2a), administered subcutaneously at a total dose of 180 mg weekly, plus ribavirin, administered orally at a dose of 800 mg/day in divided doses (400 mg twice daily). It was the first reactivation but he was diagnosed on HCV infection in 1980. Normal levels of albumin, total bilirubin, creatinine, prothrombin time and platelets count indicated compensated chronic liver disease without echographic signs of portal hypertension. For 10 months, patient clinical history was reviewed and the following laboratory investigations were collected: platelets count, haemoglo-

bin, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT), patient/control plasma ratio (P/C ratio), fibrinogen, D-dimer, clotting factors levels (FVIII, IX, XI and XII), FVIII inhibitor titers, creatinine, albumin, total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and viral load as HCV-RNA. Analytical data are shown in table 1.

After 15 days of antiviral therapy, he developed a spontaneous haematoma in his left lower eyelid, which resolved without treatment. At week 8 of antiviral therapy, he had an eczematous dermatologic reaction with pruritus and petechias, treated for a week with oral dexametasone, topic methylprednisolone and oral ebastine, with complete resolution. At week 20 of antiviral therapy, patient showed several haematomas in both thighs, glutei and upper limbs, predominantly in the right forearm, secondary to thrombocytopenia and coagulopathy, and he was discharged and made an appointment for analytical control in a week due to he had no previous personal or family history of bleeding. But after four days, he was admitted to hospital for a large haematoma in right lateral abdominal muscles (oblique, external, internal and transversal), coagulopathy (normal PT and prolonged aPTT not corrected with normal plasma after a 2 hour incubation) and acquired haemophilia in high suspicion. Lupus anticoagulant and other autoimmune diseases were excluded. Patient had received 21 weeks of antiviral therapy, which was stopped.

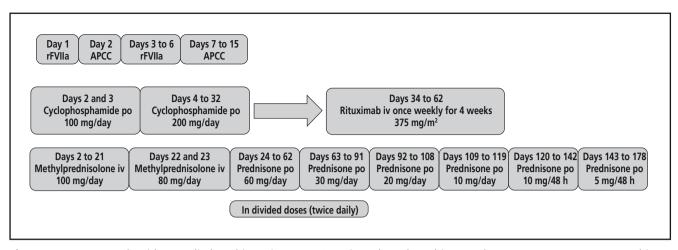
For the acute bleeding stage, treatment with rFVIIa (Novoseven®) was started at a dose of 90 mcg/Kg every 2 hours (patient weight = 100 Kg) during 4 doses, and then, every 4 hours for 4 doses; treatment in the second day was continued with APCC (Feiba®) at a dose of 5,000 U every 8 hours; from third to sixth day, treatment was changed again to rFVIIa, administered at a dose of 9 mg with different dosing interval, receiving a total dose of 166 mg. Due to the lack of new bleeding, treatment was replaced to APCC again for 9 days, at a total dose of 120,000 U, obtaining a good response.

At the same time, immunosuppressive therapy<sup>6</sup> was started in the second day with methylprednisolone and cyclophosphamide. Treatment algorithm is summarized in figure 1. After a month, a slight improvement in FVIII levels and a small reduction in inhibitors were obtained. For this reason, oral cyclophosphamide was replaced by intravenous rituximab, which was used outwit its licensed indications. He received rituximab at 375 mg/m<sup>2</sup> once weekly for 4 weeks and oral prednisone at a dose of 60 mg/day in divided doses (30 mg twice daily) up to the last dose of rituximab; then the dose was gradually tapered over a 16-week period and the agent discontinued. Two months from the start of rituximab therapy, the FVIII level was normal and inhibitor titer undetectable. After resolution, this severe adverse event was reported to our Regional Pharmacovigilance Centre. The patient

	70/0/0	
	フロナのノフマー	
,	Who restory investigations (Normal values are indicated help)	
	フロカナロロン	50000
	INVEST	7
,	ファクレクト	222
,	ר סומת	:

	Diagnosis of reac- tivation	Antiviral theraphy	At admission	Day +6 of immuno-suppressive	Day +14 of immuno-suppressive	Day +23 of immuno-suppressive	Before first dose of rituximab	Before second dose of rituximab	Before thrid dose of rituximab	Before fourth dose of rituximab	After 8 weeks of rituximab	After 11 weeks of rituximab
	Nov-2010	Week 4 Week 12	k 12 Week 21	ulciapy	uiciapy	riiciapy	14-jun	21-jun	28-jun	luí-50	29-aug	20-sep
Platelets (x10³ cel/mcL) Haemoglobin (g/dL)	155 14.9	.7 105 7. 15.0 14	73 91 14.2 9.9	137 11.5	112 12.2	90 11.4	108 11.1	126 10.2	140 11.4	130 11.5	163 12.4	
PT (s); INR aPTT (s); P/C ratio Fibrinogen (mg/dL) D-dimer (ng/mL)	10.1; 0.86 29.7; 1.04 354	12.5; 0.97 11.8; 0.90 30.3; 0.95 42.2; 1.41 473 486	.8; 0.90 11.9; 0.89 .2; 1.41 75.0; 2.68 486 408 3.52	10.8; 0.83 67.1; 2.31 197	13.3; 1.03 70.2; 2.42 209	12.5; 0.95 54.9; 1.89 249	11.9; 0.89 34.7; 1.20 305	12.1; 0.91 35.7; 1.23 333	11.7; 0.87 32.0; 1.10 354	12.0; 0.90 31.2; 1.08 301	11.9; 0.89 28.6; 0.99 458 890	12.4; 0.93 28.0; 0.97 416 890
FVIII (U/dL) FX (U/dL) FXI (U/dL) FXII (U/dL)			0 22 39 26	1 86 54 69	е	2	12	25	ON	QN	138	141
FVIII inhibitor (UB/mL)			Insufficient sample	345	105	105	24	3	ND	ND	Undetectable	ND
Creatinine (mg/dL) Albumin (g/dL)	0.86		0.77 0.66 4.1 3.7	0.75	0.98	0.69	0.75	0.81	0.76	0.69	0.61	
Total bilirubin (mg/dL) AST (U/L)	0.61	0	0	0.51	0.61	0.49	0.55	0.42	110	0.38	0.30	
ALT (U/L) HCV-RNA (copies/mL)	133	73 3,	34 30 63 <15	26	30		28	29 413,000		43	26	

Platelets (150-350 × 10³ cel/mcL), haemoglobin (13.50-17.50 g/dL), prothrombin time (PT, 10.50-15.80 s), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPT1, 21-35 s), patient/control plasma ratio (P/C ratio), fibrinogen (150-560 mg/dL), educine (0-275 ng/mL), dotting factors levels (F) (FVIII (50-150 U/dL), FX (60-140 U/dL), FX (60-140 U/dL), and FXII (60-140 U/dL), FVIII inhibitor titers, creatinine (0.70-1.20 mg/dL), albumin (3.50-5.20 g/dL), total bilirubin (0.05-1.20 mg/dL), aspartate aminotransferase (AST, 5-41 U/L), alanine aminotransferase (ALT, 5-40 U/L) and viral load as HCV-RNA. ND: no data.



**Figure 1.** Treatment algorithm applied to this patient. APCC: activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa: recombinant human activated factor VII; po: per oral; iv: intravenous.

has remained completely asymptomatic for the last year. However, he has not received HCV therapy and, therefore, his viral load has relapsed to 17 million copies/mL (last measurement on December 2011) while his ALT and AST levels have remained normal or slightly increased.

Regarding to safety, after two weeks from the last dose of rituximab, patient was readmitted to hospital for 7 seven days affected by right lower leg cellulitis and associated with neutropenia. He was treated with antibiotherapy (imipenem and vancomycin for a week, then levofloxacin and clindamycin for 10 days, and therefore ceftriaxone and cotrimoxazole for two weeks) and 3 doses of filgrastim. He had a previous neuropathic ulcer in his right foot (4th and 5th fingers), which was complicated by the immunosuppressive therapy. No other adverse effects have been reported. No other acute or delayed relevant side effect or infectious complication occurred.

## Discussion

It's known that both chronic HCV infection and its treatment with IFN can occasionally lead to the development of FVIII autoantibodies. Several cases of acquired factor VIII inhibitors during treatment with IFN- $\alpha$  have been described, but most of these were in patients who had an underlying haematological malignancy.<sup>7,8</sup> Our patient, however, developed FVIII autoantibodies after IFN treatment without having an underlying hereditary coagulopathy, similar to that reported by Schreiber and Braü. There are also cases of spontaneous development of FVIII inhibitors in HCV infected and HIV/HCV co-infected patients after treatment with IFN. 10-12 Other haematological immune side effects of IFN- $\alpha$  treatment include autoimmune haemolytic anaemia, immune thrombocytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura and increased incidence of cardiolipin antibodies. 13 It is possible that prolonged treatment with IFN increases the propensity for the development of autoantibodies to FVIII,

and this can occur in two ways: autoantibodies may either appear *de novo* or existing antibodies may arise while patients are treated with IFN.

To our knowledge, in Spain and according to FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), the database of Spanish Pharmacovigilance System, this is the second case of AHA in a patient treated with INF- $\alpha$  (the first time was in a patient with melanoma) and the first time in a patient with HCV infection treated with peg-IFN- $\alpha$ -2a. Karch and Lasagna modified by Naranjo algorithm<sup>14</sup> was applied to this case and the causality assessment resulted as *probable*.

Rituximab is a chimaeric mouse-human anti-CD20 monoclonal antibody licensed for the treatment of CD20-positive lymphomas, chronic lymphatic leukemia and rheumatoid arthritis. Its mechanism of action is to cause B-cell depletion in lymph nodes, peripheral blood and bone marrow. 15 Over the last few years, it has been used in off-label conditions in numerous autoimmune diseases including both idiopathic and non-familial thrombotic thrombocytopenic purpura, autoimmune haemolytic anemia<sup>16,17</sup> and mixed cryoglobulinemia. Recent reports also suggest a role for rituximab in the treatment of patients with acquired FVIII inhibitors; 18,19 even a treatment algorithm has been proposed by Aggarwal et al.,20 with three options according to FVIII inhibitor titer: 1) patients with minimal bleeding and inhibitor levels < 5 Bethesda Units (BU) should be treated with prednisone alone; 2) those with an inhibitor level < 30 BU but with serious bleeding should receive rituximab in combination with prednisone; and 3) those with an inhibitor level ≥ 30 BU should be treated with rituximab, prednisone and cyclophosphamide. They also suggested that patients not responding to or relapsing after these therapies may benefit from repeated courses of rituximab or rituximab maintenance therapy. Before rituximab was started, our patient belonged to type 2 regarding this algorithm.

As far as the safety is concerned, our patient suffered an infectious complication due to the immunosuppressive therapy. Recently, several types of side effects have been reported during immunosuppression by the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2),<sup>21</sup> such as sepsis, neutropenia, diabetes, and psychiatric illness. For instance, this study suggests that the development of less toxic immunosuppressive regimens would be an important step forward in AHA.

Rituximab treatment of AHA may be cost-effective. Bypassing haemostatic agents are extremely expensive. The estimated cost of treating this severe bleeding episode with recombinant rFVIIa and APCC was € 199,800 without taking into account other costs related to four weeks inpatient treatment. In contrast, treatment with rituximab, which cost € 7,200 for four once-weekly doses, can prevent new bleeding episodes resulting in significant savings in drugs. In conclusion, the administration of rituximab appears to be an effective option for treatment of patients with acquired haemophilia resistant to standard therapies.

## **Prior publication**

Sent as abstract to EAHP Congress 2012 (Milan). Accepted.

No financial sources.

#### Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

#### **Acknowledgements**

Mª José Peñalver Jara. Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia.

## Bibliography

- Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. Rev Clin Exp Hematol. 2001;5:389-404.
- Delgado J, Villar A, Jimenez-Yuste V, Gago J, Quintana M, Hernandez-Navarro F. Acquired hemophilia: a single-center survey with emphasis on immunotherapy and treatment-related side effects. Eur J Haematol. 2002;69:158-64.
- 3. Sallah S, Aledort L. Treatment of patients with acquired inhibitors. Thromb Haemost. 2005;3:595-7.

- 4. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol. 2003;121(1):21-35.
- Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:369-74.
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A Haematologica 2009:94:566-75.
- English KE, Brien WF, Howson-Jan K, Kovacs MJ. Acquired factor VIII inhibitor in a patient with chronic myelogenous leukemia receiving interferon-alpha therapy. Ann Pharmacother. 2000;34:737-9.
- 8. Regina S, Colombat P, Fimbel B, Guerois C, Gruel Y. Acquired inhibitor to factor VIII in a patient with Hodgkin's disease following treatment with interferon-alpha. Hemophilia. 2001;7:526-7.
- Schreiber ZA, Braü N. Acquired Factor VIII Inhibitor in Patients With Hepatitis C Virus Infection and the Role of Interferon-alpha: A Case Report. Am J Hematol. 2005;80:295-8.
- Dentale N, Fulgaro C, Guerra L, Fasulo G, Mazzetti M, Fabbri C. Acquisition of factor VIII inhibitor after acute hepatitis C virus infection. Blood. 1997;90:3233-4.
- 11. Herman C, Boggio L, Green D. Factor VIII inhibitor associated with peginterferon. Haemophilia. 2005;11:408-10.
- Campos-de-Magalhaes M, Brandao-Mello CE, Elias Pires ML, Fonseca Salgado MC, Barcelo de Brito S, Almeida AJ. Factor VIII and IX deficiencies related to acquired inhibitors in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribavirin. Hematology. 2011;16:80-5.
- Stricker RB, Barlogie B, Kiprov BB. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy. J Rheumatol. 1994;21:350-2.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30(2):239-45
- Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. Blood. 2004;103:4424-8.
- Martínez Velasco E, Gómez Castillo JJ, Fernández Megía MJ, González Joga B, Barreda Hernández D, Gómez Roncero MI. Efectividad de rituximab en púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica autoinmune refractarias. Farm Hosp. 2007;31:124-7.
- 17. García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. Farm Hosp. 2011;35(5):264-77.
- Kain S, Copeland TS, Leahy MF. Treatment of refractory autoimmune (acquired) haemophilia with anti-CD20 (rituximab). Br J Haematol. 2002;119(2):578.
- 19. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EI, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. Blood. 2002;100(9):3426-8.
- 20. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. Haemophilia. 2005;11:13-9.
- Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, Marco P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). Blood. 2012 July 5;120(1):47-55.





### **ORIGINALES**

# Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs

- I. Sánchez-Quiles<sup>1</sup>\*, M.ª D. Nájera-Pérez<sup>1</sup>, M. Á. Calleja-Hernández<sup>2</sup>,
- F. Martinez-Martínez<sup>3</sup>, J. Belchí-Hernández<sup>4</sup> y M. Canteras<sup>5</sup>
- <sup>1</sup> Hospital Morales Meseguer (Servicio Farmacia). Murcia. <sup>2</sup> Hospital Virgen de las Nieves (Servicio Farmacia). Granada.
- <sup>3</sup> Responsible of GIAF UGR. (Department of Pharmacy). Granada. <sup>4</sup> Hospital Morales Meseguer (Servicio de Alergología). Murcia. <sup>5</sup> Catedrático de Estadística. Universidad de Murcia.

#### Resumen

*Objetivos:* Identificar oportunidades de mejora, sobre el conocimiento disponible del personal sanitario (en concreto a personal médico, farmacéutico y de enfermería), sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) de penicilinas y AINEs.

Método: Estudio prospectivo cuasiexperimental pre-exposición en un hospital de 412 camas. Se realizó una valoración del conocimiento sobre RAC de penicilinas y AINEs, a través de encuestas anónimas, antes (1a encuesta) y después (2a encuesta) de la implantación de una serie de medidas de mejora: protocolo "paciente alérgico a medicamentos", tarjeta de bolsillo, póster resumen de información y charlas divulgativas. Las propias encuestas sirvieron de hoja de recogida de datos y el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS v18.0.

Resultados: La media de errores en las 1as encuestas sobre "RAC en paciente alérgico a penicilinas" y sobre "RAC en paciente alérgico a AINEs", fue de 20,53 y 27,62, respectivamente. La media de errores en las 2ªs encuestas sobre "RAC en paciente alérgico a penicilinas" y sobre "RAC en paciente alérgico a AINEs", fue de 2,27 y 7,26, respectivamente. Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel 945;< 0,05. Conclusiones:

- No so dispo
- No se dispone de un nivel adecuado de conocimiento sobre RAC de penicilinas y AINEs, lo que justifica la realización de un ciclo de meiora.
- Tras la implantación de las medidas de mejora se aprecia un aumento en el nivel de conocimiento sobre RAC en penicilinas y AINEs, en los grupos de estudio.

#### PALABRAS CLAVE

AINES; β-lactámico; Conocimiento; Encuesta; Penicilina; Reacción alérgica cruzada; Seguridad del paciente.

Farm Hosp. 2013;37(6):499-509

\* Autor para correspondencia. Correo electrónico: elisabetham@hotmail.com (Isabel Mª Sánchez-Quiles).

## Improvement of the knowledge on allergic cross-reactions between two drug groups: beta-lactams and NSAIDS

#### **Abstract**

*Objectives:* To identify opportunities for improving the available knowledge of health care professionals (particularly, physicians, pharmacists, and nurses) on crossed allergic reactions (CAR) to penicillins and NSAIDs.

Method: Quasi-experimental prospective pre-exposure study at a 412-beds hospital. An assessment of the knowledge on CAR to penicillins and NSAIDs was performed by means of anonymous questionnaires before (1st questionnaire) and after (2d questionnaire) the implementation of a series of improvement measures: protocol of "patient allergic to drugs", pocket card, poster with summarized information, and informative talks. The questionnaires served as the CRF and the statistical analysis was done with the SPSS v18.0 software.

Results: The mean number of errors in the first questionnaire on CARs of penicillin allergic patient and on CARs of NSAIDs allergic patients was 20.53 and 27.62, respectively. The mean number of errors in the second questionnaire on CARs of penicillin allergic patient and on CARs of NSAIDs allergic patients was 2.27 and 7.26, respectively. All the results were significant for a p level < 0.005.

### Conclusions:

- There is insufficient knowledge on CARs to penicillins and NSAIDS, which justifies improvement measures.
- After the implementation of improvement measures, there is an increased knowledge on CARs to penicillins and NSAIDs in the study groups.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.1005

#### **KEYWORDS**

NSAIDs; β-lactams; Knowledge; Questionnaire; Penicillin; Crossed allergic reaction; Patient's safety

Farm Hosp. 2013;37(6):499-509

## Introducción

Todo medicamento, además de presentar los efectos beneficiosos por los que son utilizados, también puede desarrollar efectos no deseados, denominados reacciones adversas a medicamentos (RAM).

La Organización Mundial de la Salud define RAM, como cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco normalmente utilizado para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento.

Una de las clasificaciones más aceptadas de RAM, es la propuesta por Rawlins y Thompson, entre las que cabe destacar las RAM de hipersensibilidad, que son objeto de estudio de este trabajo<sup>1,2</sup>.

La Sociedad Española de Alergología, define la hipersensibilidad medicamentosa (HM) como el conjunto de síntomas o signos objetivamente reproducibles, iniciados por la exposición a un medicamento que es tolerado en sujetos normales.

En una HM, el organismo se sensibiliza tras un primer contacto con el medicamento, y es en una exposición posterior, cuando se desencadenará una reacción alérgica con la consiguiente aparición de signos y síntomas propios de las enfermedades alérgicas¹. En estos posteriores contactos, es donde se puede actuar, evitando el riesgo de generarse de nuevo la HM.

La medida principal de tratamiento ante una HM, debe ser el evitar la exposición al alérgeno, es decir al fármaco causante de la reacción de hipersensibilidad.

Es por ello, que cuando estemos ante un paciente alérgico a algún medicamento, habrá que buscar alternativas terapéuticas seguras de tratamiento, es decir, fármacos con similar efecto terapéutico al causante de la reacción, pero sin reacción alérgica cruzada (RAC) con él, para lo que se requiere unos conocimientos adecuados sobre medicamentos.

De hecho, la falta de conocimiento se ha asociado desde hace tiempo a fuente de errores y así se refleja en la bibliografía.

Ya en 1995, en un estudio realizado por el grupo de Harvard<sup>3</sup>, detectaron que la causa más frecuente de errores de prescripción y administración, fue la falta de información sobre medicamentos.

Agrest<sup>4</sup>, indica que una de las principales causas de error es un conocimiento insuficiente. Y Villarreal<sup>5</sup>, cita como necesario, una formación continuada para consequir un servicio de calidad.

En otro estudio<sup>6</sup>, se asoció la aparición de errores con el desconocimiento sobre la composición de los medicamentos y sobre posibles RAC entre los distintos tipos de fármacos.

Así, en EEUU<sup>7</sup>, distintas organizaciones con experiencia en la mejora de la seguridad del uso de los medicamentos, propusieron una serie de recomendaciones para

la prevención de Error Médico en las instituciones sanitarias, entre las que cabe destacar: desarrollo de protocolos sobre el uso de medicamentos, asistencia farmacéutica continuada y disponibilidad de información actualizada de medicamentos.

En base a todo lo expuesto hasta ahora, y teniendo en cuenta que la morbilidad y mortalidad producida por errores durante la utilización de medicamentos son muy elevadas<sup>8</sup>, toda medida de mejora para fomentar los conocimientos, permitirá evitar errores favoreciendo la seguridad del paciente<sup>9</sup>.

El Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia, declaró una probabilidad de un 7% de que la población española pueda sufrir alguna reacción alérgica. Porcentaje importante, principalmente cuando estamos hablando de reacciones que pueden llegar a ser mortales.

Por lo tanto, la HM plantea un problema de salud pública importante por la incidencia y por la gravedad que revisten muchas de ellas<sup>10</sup>, siendo importante aumentar la seguridad en el manejo del paciente<sup>11</sup>.

Además, cabe resaltar que la prevención de errores de medicación es uno de los objetivos prioritarios en las políticas de seguridad del paciente, incluido el Plan del Sistema Nacional de Salud.

Por otro lado, La Organización Mundial de Alergia, promueve entre otras actuaciones la de formación de profesionales sanitarios.

Es por ello importante, que todo personal sanitario que rodea al paciente conozca lo mejor posible el grupo de medicamentos que utiliza, para evitar el riesgo de error, al administrar un medicamento inadecuado, en un paciente alérgico a un medicamento.

Los  $\beta$ -lactámicos son los medicamentos a los que se les ha asociado mayor número de HM, seguido de los AINEs<sup>10,12</sup>, lo que justifica que ambos grupos de fármacos sean objeto de nuestro trabajo.

En el caso concreto de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, los elementos estructurales importantes a tener en cuenta en las RAC son<sup>13</sup>:

- El anillo β-lactámico.
- Las cadenas laterales

En el grupo de los AINEs, podemos encontrar:

- Reacciones alérgicas no inmunológicas o intolerancia: reacciones provocadas por familias de AINEs diferentes, cuyo mecanismo principal es el de inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) y por lo tanto, el riesgo de generarse RAC dependerá de la capacidad de inhibir la enzima COX<sup>1,14-16</sup>.
- Reacciones alérgicas inmunológicas: son reacciones específicas a un único grupo de AINEs que se producen a través de un mecanismo inmunológico mediado por IgE debiendo evitar los AINEs del mismo grupo al causante de la reacción.

En la práctica clínica, son muy difíciles de diferenciar ambas reacciones (inmunológicas y no inmunológicas) y generalmente se diagnostican de forma errónea.

Dado que  $\beta$ -lactámico y AINEs son grupos amplios de fármacos, aumentando el conocimiento sobre RAC, permitirá evitar posibles errores de prescripción, dispensación y administración.

A continuación, exponemos un estudio, en un hospital de 412 camas, con el objetivo de valorar el conocimiento del personal sanitario (personal médico, farmacéutico y de enfermería), sobre RAC de β-lactámicos y AINEs, antes y después de la realización de una serie de intervenciones farmacéuticas (IF).

## Material y método

Se realizó un estudio prospectivo cuasiexperimental pre-post exposición, desde septiembre de 2009 a septiembre de 2011.

La valoración del conocimiento antes y después de las IF, se realizó siguiendo la metodología de un ciclo de mejora<sup>17</sup>.

La población de estudio, por ser representativa y accesible, estaba constituida por:

- Residentes facultativos de primer año (FIR/MIR), puesto que como médicos prescriptores y farmacéuticos que validan dicha prescripción, constituyen el primer filtro en la seguridad del paciente ante posibles errores.
- Enfermeros/as del Servicio de Farmacia (ESF) dado que, son los responsables, actualmente en nuestro hospital, de la transcripción de los tratamientos de la orden médica a la aplicación informática y por lo tanto constituyen un filtro importante en la seguridad del paciente.
- Enfermeros/as de las distintas unidades clínicas del hospital (EUC) debido a que son los responsables de la administración de los medicamentos y por lo tanto último filtro de seguridad del paciente.

La valoración del conocimiento se realizó a través de unas encuestas anónimas, sobre RAC de antiinflamatorios/analgésicos/antitérmicos (tanto AINEs como no AINEs) en un paciente alérgico a AINEs (Tabla 1) y de antibióticos en un paciente alérgico a β-lactámicos (Tabla 2).

Las encuestas contienen los medicamentos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital (GFT) y los más usados en el ámbito ambulatorio.

Se diseñaron para marcar cada medicamento, según se pueda usar con seguridad o se deba evitar en una persona alérgica a AINEs ó  $\beta$ -lactámicos (cada principio activo iba acompañado de los principales nombres comerciales, para ayudar a identificarlos).

Las encuestas, se corrigieron a través de una plantilla elaborada previamente con las respuestas correctas, de manera que cada ítem de la encuesta, era la cruz que posicionaba a cada medicamento en una de las columnas (dar con seguridad o evitar su administración), considerándose como ítem erróneo, tanto los medicamentos mal posicionados como los no contestados.

Para establecer los resultados correctos de las encuestas (Tablas 1 y 2), fueron revisadas las fichas técnicas de los medicamentos¹8 y base de datos Micromedex®¹9. También se realizó una búsqueda en Pubmed® de estudios publicados del año 2008 al 2013, con las palabras claves: [drug allergy, NSAIDs, penicillins, cross-reactivity, knowledge, survey] y se seleccionaron los artículos más relevantes.

Además, los resultados finales se consensuaron con el Servicio de Alergia.

Las encuestas para los ESF y EUC fueron distribuidas a través de los supervisores de enfermería y para los FIR/MIR, a través del farmacéutico responsable.

Las propias encuestas sirvieron de hoja de recogida de datos.

A nivel estadístico se utilizó el programa SPSS v18.0 y para realizar el análisis descriptivo, se calcularon las medias, desviaciones estándar o típicas y valores máximos y mínimos.

La realización de estos análisis, se hizo de toda la muestra y, además diferenciando por grupos de personal sanitario. Se incluyó el cálculo de intervalos de confianza del 95%, tanto para medias como para proporciones. Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel  $\alpha$  < 0,05.

Tras la primera evaluación y una vez valorados los resultados, se implantaron una serie de IF para intentar mejorar el conocimiento:

- Protocolo «del paciente alérgico ingresado en el hospital».
- Tarjeta de bolsillo sobre RAC entre antiinflamatorios/analgésicos/antitérmicos y entre antibióticos (Figuras 1 y 2).
- Póster con la información resumida del protocolo y tarjetas de bolsillo (para situarlo en un lugar visible de cada unidad clínica del hospital).
- Charlas de difusión de las medidas de mejora.

Con estas IF, se pretende aportar herramientas fáciles, útiles, rápidas de utilizar y al mismo tiempo, fuentes de aprendizaje para adquirir conocimiento sobre el tema.

Para la elaboración de las medidas de mejora, dispusimos del apoyo de la Unidad de Docencia, Calidad e Investigación, supervisora de enfermería del SF y responsable del SF y Servicio de Alergia.

En cuanto a la difusión de todas las medidas de mejora, contamos con la colaboración de los supervisores de enfermería de las distintas unidades clínica y supervisores del Servicio de Calidad y Docencia y de Farmacia (SF).

<b>Tabla 1.</b> Encuesta sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) en paciente alérgico a		
Medicamento	Dar con seguridad	Evitar su uso
Aceclofenaco (Airtal®, Aclocen®, Alafen®, Aracenac®, Falcol®, Gerbin®)		X
Acetilsalicilato De Lisina (Inyesprin®)		X
Acetilsalícilico Ácido (Aas®, Actron Comp®, Adiro®, Artrodesmol®, Aspirina®, Bioplak®, Cafiaspirina®, Calmante Vitaminado®, Dolmen®, Okal®, Tromalyt®)		X
Ácido Mefenámico (Coslan®)		Χ
Ácido Niflunico (Niflactol®)		Χ
Almotriptan (Amignul®, Almogran®)	Χ	
Bencidamina (Prosturol®, Rosalgin®, Tantum Crema®, Vinciseptil Ótico®)		Χ
Buprenorfina (Buprex®, Suboxone®, Transtec®)	Х	
Butilescopolamina Bromuro (Buscapina®)	Х	
Capsaicina (Capsidol®, Gelcen®, Katrum®)	Х	
Celecoxib (Artilof®, Celebrex®)		Χ
Clonixina (Dolalgial®)		Χ
Codeina (Codeisan®, Histaverin®, Pazbronquial®, Toseina®)	Х	
Condroitin Sulfato (Condro San®, Condro Sulf®)	Х	
Dexibuprofeno (Atriscal®, Seractil®)		Χ
Dexketoprofeno (Adolquir®, Enangel, Enantyum®, Ketesgel®, Ketesse®, Quirgel®, Quiralam®)		X
Diacereina (Galaxdar®, Glizolan®)	Χ	
Diclofenaco (Artrotec®, Dicloabak Col, Di-Retard®, Dolotren®, Normulen®, Ocubrax Col®, Voltaren®)		X
Dihidroergotamina (Tonopan®, Dihydergot®)	Х	
Diflunisal (Dolobid®)		Х
Ergotamina (Cafergot®)	Х	
Etofenamato (Aspitopic®, Flogoprofen®, Zenavan®)		Х
Etoricoxib (Arcoxia®, Exxiv®)		Х
Fenazopiridina	Х	
Fenilbutazona (Doctrofil®)		Х
Fentanilo (Actiq®, Durogesic®, Fendivia®, Fentanest®, Ionsys®, Matrifen®)	Х	
Feprazona (Brotazona®)		Χ
Flurbiprofeno (Froben®)		Х
Gabapentina (Equipax®, Gabatur®, Neurontin®)	Х	
Glucosamina (Cartisorb®, Coderol®, Glufen®, Xicil®)	Х	
Ibuprofeno (Algiasdin®, Algidrin®, Dolorac®, Espidifen®, Gelofeno®, Ibufen®, Ibumac®, Ibuprox®, Junifen®, Neobrufen®, Nurofen®, Saetil®, Salvarina®, Solvium Crema®)		X
Indometacina (Aliviosin®, Artrinovo®, Flogoter®, Inacid®)		X
Isonixina (Nixyn®)		X
Ketoprofeno (Arcental Crema®, Extraplus Gel®, Fastum Crema®, Orudis®)		X
Ketorolaco (Acular Col®, Algikey®, Droal®, Toradol®)		X

Medicamento	Dar con seguridad	Evitar su uso
Lornoxicam (Acabel®, Bosporon®)		Χ
Meloxicam (Aliviodol®, Movalis®, Parocin®)		Х
Meperidina (Dolantina®)	Х	
Metamizol (Algi Mabo®, Buscapinacompositum®, Dolemicin®, Lasain®, Nolotil®, Neo Melubrina®)		X
Morfina (Oramorph®, Mst Continus®, Sevredol®L, Skenan®)	Х	
Morniflumato (Niflactol Rectal®)		Х
Nabumetona (Listran®, Relief®)		Х
Naproxeno (Antalgin®, Lundiran®, Naprosyn®, Tacron®)		Х
Oxicodona (Oxycontin®, Oxinorm®)	X	
Paracetamol (Adalgur®, Algidol®, Analgilasa®, Analgiplus®, Dafalfan®, Dolgesic®, Efferalgan®, Febrectal®, Fludeten®, Gelocatil, Hemicraneal®, Migraleve®, Pazital®, Pontalsic®, Termalgin®, Xumadol®, Zaldiar®)	X	
Parecoxib (Dynastat®)		Х
Pentazocina (Sosegon®)	X	
Petidina (Dolantina®)	X	
Piketoprofeno (Calmatel®, Triparsean®)		Χ
Piroxicam (Brexinil®, Cycladol®, Feldene®, Improntal®, Salvacam®, Sasulen®)		Χ
Pizotifeno(Mosegor®, Sandomigran®)	X	
Pregabalina (Lyrica®)	X	
Propifenazona (Calmoplex®, Dolodens®, Melabon®, Optalidon®, Sulmetin Papaver Rectal®, Tonopan®)		X
Rizatriptan (Maxalt®)	X	
Salicilamida (Pridio®, Rinomicine®, Yendol®)		Х
Sumatriptan (Imigran®)	X	
Tetridamina Tetridamina		Х
Tenoxicam (Artriunic®, Reutenox®)		Х
Tramadol (Adolonta®, Ceparidin®, Dolodol®, Tioner®, Tradonal®, Zytram®)	X	
	X	

Una vez llevadas a cabo las acciones de mejora, se volvieron a distribuir las encuestas para la medición del impacto de las IF en el personal sanitario sobre el conocimiento de RAC y se realizó un análisis para ver si existe una mejora.

Para realizar el análisis comparativo de la 1ª y 2ª evaluación del conocimiento, se realizó un análisis inferencial (suponemos que las variables siguen una distribución normal), utilizando el test de ANOVA con el test de Tukey a posterior. Para ver si existían diferencias en la cantidad de errores cometidos por cada grupo antes y después de la intervención, usamos el test de la T-Student para muestras pareadas.

Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel  $\alpha$  < 0.05. El programa utilizado fue el SPSS v18.0.

## **Resultados**

El estudio se realizó en un hospital de 412 camas, cuyo personal sanitario se encuentra constituido por 15 ESF, 278 EUC y 41 FIR/MIR.

El número total de encuestas recogidas sobre «paciente alérgico a AINEs» fue de 114 (14 de ESF, 61 EUC y 39 de FIR/MIR) y sobre «paciente alérgico a  $\beta$ -lactámicos» de 113 (14 de ESF, 60 EUC y 39 de FIR/MIR).

Antibiótico	Dar con seguridad	Evitar su uso
Amikacina	X	
Amoxicilina		Х
Amoxicilinaclavulanico Ac (Augmentine®)		Х
Ampicilina		Х
Azitromicina	X	
Aztreonam (Azactam®)	X	
Bencilpenicilina Sodica O Penicilina G		Х
Bencilpenicilina- Benzatina		Х
Bencilpenicilinaprocaina (Aqucilina®)		Х
Cefazolina		Х
Cefepima (Maxipime®)		Х
Cefminox (Tencef®)		Х
Cefotaxima		Х
Ceftazidima		Х
Ceftriaxona		Х
Cefuroxima Axetilo (Zinnat®)		Х
Ciprofloxacino	X	
Claritromicina	X	
Clindamicina	X	
Cloxacilina (Orbenin®)		Х
Dapsona (Sulfona®)	X	
Doxiciclina (Vibravenosa®) (Vibracina®)	X	
Eritromicina Etilsuccinato (Pantomicina®)	X	
Ertapenem (Invanz)		Х
Estreptomicina	X	
Etambutol (Myambutol®)	X	
Fenoximetilpenicilina (Penilevel)		Х
Fosfomicina (Fosfocina®)	X	
Gentamicina	X	
Imipenem-Cilastatina (Tienam®)		Х
Isoniazida (Cemidon®)	X	
Isoniazida-Pirazinamida-Rifampicina (Rifater®)	X	
Levofloxacino (Tavanic®)	X	
Linezolid (Zyvoxid®)	X	
Meropenem (Meronem®)		Х
Norfloxacino	X	
Pirazinamida (Pirazinamida®)	X	
Piperacilina Tazobactam (Tazocel®)		X

<b>Tabla 2.</b> Encuesta sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) en paciente alérgico a β-lactámicos (continuación)				
Medicamento	Dar con seguridad	Evitar su uso		
Protionamida (Peteha®)	X			
Rifabutina (Ansatipin®)	X			
Quinupristina Dalfopristina (Synercid®)	X			
Rifampicina (Rifaldin®)	X			
Sulfadiazina (Sulfadiazina®)	X			
Sulfametoxazol/Trimetoprim (Septrin,Soltrim®)	X			
Tigeciclina (Tygaci®L)	X			
Teicoplanina (Targocid®)	X			
Tobramicina	X			
Vancomicina	Х			

La media de errores, de todos los grupos encuestados obtenidos en las encuestas de paciente alérgico a AINEs y  $\beta$ -lactámicos previas a las acciones de mejora («Fase PRE»), fue de 27,62 (máximo posible de errores de 60) y 20,53 (máximo posible de errores de 48), respectiva-

mente. La media de errores obtenidos en cada grupo de encuestados se pueden observar en las tablas 3 y 4.

Tras la implantación de las acciones de mejora, las medias de errores obtenidos («Fase POST»), fueron de 7,26 en las encuestas de AINEs y 2,27 en la de  $\beta$ -lactámi-

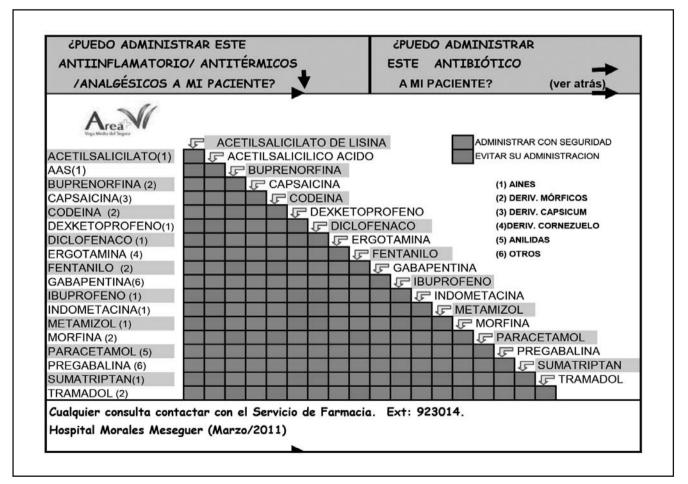


Figura 1. Tarjeta de bolsillo sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) entre antiinflamatorios/analgésicos/antitérmicos.

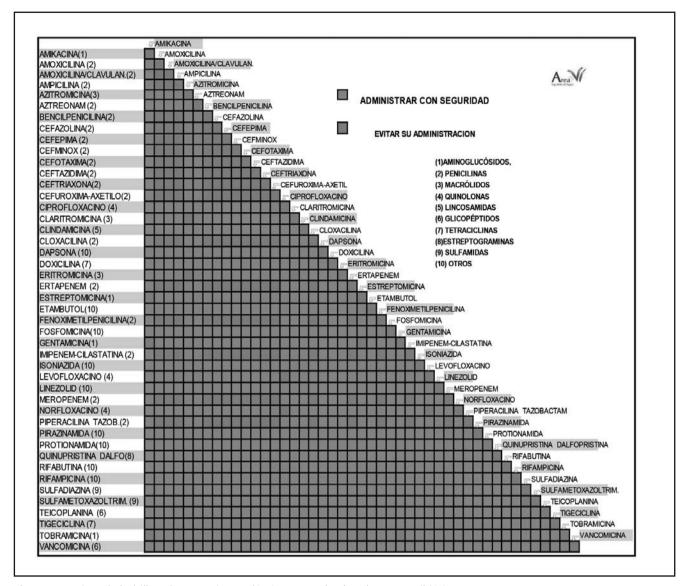


Figura 2. Tarjeta de bolsillo sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) entre antibióticos.

cos. En las tablas 5 y 6 se detallan las medias de errores cometidos por cada grupo de encuestado.

Al comparar los resultados entre ambas evaluaciones, se constata una mejoría global de las medias de errores del 20,36 y 18,26 en las encuestas de paciente alérgico a AINEs y  $\beta$ -lactámicos, respectivamente. Se puede observar la mejora obtenida por cada grupo de encuestados en las figuras 3 y 4.

**Tabla 3.** Resultados Encuesta sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) en paciente alérgico a AINEs por grupos de estudio (1ª encuesta = FASE PRE)

Población de estudio	Media errores	Desviación típica	р
ESF	23,21	11,50	
EUC	32,34	19,26	0,005
FIR/MIR	21,76	12,49	

ESF: enfermeros servicio de farmacia; EUC: enfermeros unidades clínicas; FIR/MIR: residentes facultativos de primer año. ESF = FIR/MIR < EUC.

**Tabla 4.** Resultados encuesta sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) en paciente alérgico a β-lactámicos (1ª encuesta = FASE PRE)

Población de estudio	Media errores	Desviación típica	р
ESF	14,64	6,43	
EUC	24,48	13,15	0,002
FIR/MIR	16,56	12,14	

ESF: enfermeros servicio de farmacia; EUC: enfermeros unidades clínicas; FIR/MIR: residentes facultativos de primer año. ESF = FIR/MIR < EUC.

**Tabla 5.** Resultados Encuesta sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) en paciente alérgico a AINEs por grupos de estudio (2ª encuesta = FASE POST)

Población de estudio	Media errores	Desviación típica	р
ESF	5,57	6,01	
EUC	9,55	10,61	0,013
FIR/MIR	4,33	5,92	

ESF: enfermeros servicio de farmacia; EUC: enfermeros unidades clínicas; FIR/MIR: residentes facultativos de primer año. ESF = FIR/MIR < EUC.

#### Discusión

Aunque disponemos de amplia bibliografía que demuestra la aparición de errores por falta de conocimiento<sup>3,4,6</sup>, existen pocos estudios sobre valoración del conocimiento en el ámbito hospitalario y menos aún en un tema tan relevante como el de la HM y RAC, a pesar de que los errores van a tener trascendencia, no solo a nivel de la salud del paciente sino también a nivel económico<sup>20</sup> ya que se aumentan los costes de hospitalización, al dificultar la mejoría.

La necesidad de formación sobre RAC en los facultativos detectada en nuestro trabajo, coincide con otros trabajos $^{21,22}$ , con un porcentaje de errores obtenidos en nuestra  $1^a$  fase, bastante elevada (46,03% y 42,77% en las encuestas sobre RAC en paciente alérgico a AINEs y a  $\beta$ -lactámicos, respectivamente).

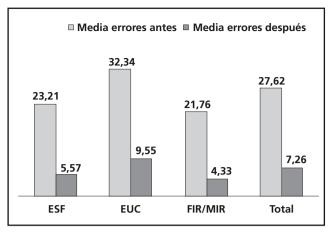
Puchner et al.<sup>21</sup>, analizaron 378 encuestas a distintos especialistas sobre las alternativas terapéuticas utilizadas ante un paciente con antecedentes de erupción a los β-lactámicos. La tasa de respuestas correctas (61% al 68%) fueron similares a las obtenidas en nuestras encuestas (53,97% y 57,23%).

Prematta<sup>22</sup>, realizó un estudio similar. Realizaron 110 encuestas a médicos especialistas, sobre las alternativas terapéuticas utilizadas en pacientes alérgicos a β-lactámicos según los síntomas sufridos. De manera general, se encontró variabilidad en los hábitos de prescripción en

**Tabla 6.** Resultados Tabla 4: Resultados encuesta sobre reacciones alérgicas cruzadas (RAC) en paciente alérgico a β-lactámicos (2ª encuesta = FASE POST)

Población de estudio	Media errores	Desviación típica	р
ESF	2,00	3,37	
EUC	3,05	6,28	0,013
FIR/MIR	1,15	1,82	

ESF: enfermeros servicio de farmacia; EUC: enfermeros unidades clínicas; FIR/MIR: residentes facultativos de primer año. No hay diferencias significativas entre los grupos.



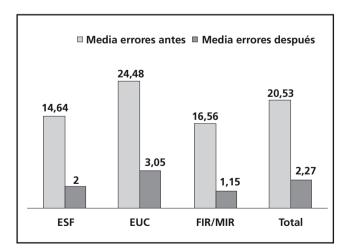
**Figura 3.** Resultados comparativos antes y después de las intervenciones farmacéuticas en las encuestas sobre paciente alérgico a AINEs. ESF: enfermeros servicio de farmacia; EUC: enfermeros unidades clínicas; FIR/MIR: residentes facultativos de primer año.

pacientes con sospecha de alergia a la  $\beta$ -lactámicos y se detectó una necesidad de mejora.

Como diferencia con la bibliografía existente, no nos hemos limitado exclusivamente a médicos, permitiendo realizar una comparación entre los distintos sanitarios implicados en la seguridad del paciente.

Así, cabe destacar, la diferencia de conocimiento existente entre los distintos grupos encuestados.

En las 1<sup>as</sup> encuestas («Fase PRE»), los EUC son los que presentan un menor nivel de conocimiento sobre RAC (32,34 en las encuestas sobre RAC en paciente alérgico a AINEs y 24,48 a  $\beta$ -lactámicos) mientras que ESF y FIR/MIR han obtenido unas medias de errores menores y similares (23,21 ESF y 21,76 FIR/MIR en las encuestas sobre RAC en paciente alérgico a AINEs y 14,64 ESF y



**Figura 4.** Resultados comparativos antes y después de las intervenciones farmacéuticas en las encuestas sobre paciente alérgico a β-lactámicos. ESF: enfermeros servicio de farmacia; EUC: enfermeros unidades clínicas; FIR/MIR: residentes facultativos de primer año.

16,56 FIR/MIR en las de  $\beta$ -lactámicos), por lo que puede ser el grupo de EUC, el más necesitado de una mejora.

Los tres grupos encuestados coinciden en que la bencidamina es uno de los analgésicos más desconocidos, pudiendo ser debido a que es utilizada con poca frecuencia en el ámbito hospitalario o bien, porque como su uso es por vía tópica, refleja la asociación desacertada de vía tópica y ausencia de RAC.

También destacamos, que como señala la bibliografía, los  $\beta$ -lactámicos son uno de los grupos más implicados en problemas relacionados con los medicamentos<sup>10,23</sup>, y en nuestro estudio un porcentaje elevado de los encuestados administrarían un  $\beta$ -lactámicos a un paciente alérgico a este grupo farmacológico.

En base a los datos obtenidos en la 1ª valoración del conocimiento (media de errores: 27,62 y 20,53 en las encuestas de paciente alérgico a AlNEs y  $\beta$ -lactámicos respectivamente), existe un desconocimiento sobre RAC en los profesionales sanitarios encuestados y teniendo en cuenta que se ha demostrado que hospitales con similares características, presentan las mismas áreas de riesgo y se enfrentan a los mismos retos en términos de seguridad de medicamentos, podría ser interesante realizar nuestro trabajo en otros hospitales españoles²4.

La 2ª fase del estudio consistió en la realización y difusión de las IF y cabe destacar que las tarjetas de bolsillo y charlas fueron las más aceptadas y eficaces. En la bibliografía se citan otras medidas complementarias de mejora a las realizadas en este trabajo para prevenir errores por HM: un brazalete<sup>25</sup> en el que se indica a que es alérgico un paciente, filtros en los ordenadores, una tarjeta que recoge toda la información sobre la historia clínica del paciente<sup>26</sup> e incluso se nombra como medida de mejora, el empezar a educar al paciente sobre su HM.

La aplicación de unas medidas u otras, se modificará en función de las características de cada hospital y muchas son complementarias. De cualquier modo, mantener un conocimiento actualizado de los profesionales sanitarios, como hemos pretendido en nuestro trabajo, será imprescindible, para la seguridad del paciente, en todo entorno clínico.

En las  $2^{as}$  encuestas sobre paciente alérgico a AINEs y  $\beta$ -lactámicos («Fase POST»), todos los grupos encuestados presentan valores menores de errores respecto a la «Fase PRE», con lo que se aprecia una mejoría del conocimiento sobre RAC, siendo los EUC los que más han mejorado su nivel de conocimiento inicial (de 32,34 a 9,55 en la encuesta de paciente alérgico a AINEs y de 24,48 a 3,05 a  $\beta$ -lactámicos) aunque no son los que más conocimiento presentan sobre RAC, pues partían en un inicio de un menor conocimiento, respecto a los otros dos grupos.

Aún así, los EUC son los que presentan un menor nivel de conocimiento, incluso tras las IF, además de que vuelve a ser la bencidamina uno de los analgésicos más desconocido para este grupo, lo que potencia la idea obtenida en las 1<sup>as</sup> encuestas de que este grupo sería susceptible de seguir mejorando su conocimiento.

La mejora obtenida, que valoramos como elevada, ha sido constatada a través de las encuestas de autoevaluación diseñadas, que nos han permitido valorar el conocimiento disponibles sobe RAC y detectar oportunidades de mejora, lo que coincide con Otero, que resalta la utilidad de las herramientas de autoevaluación para avanzar en la seguridad del paciente y para realizar un diagnóstico de situación<sup>24</sup>.

En los últimos 20 años, ha existido un espectacular desarrollo de la atención sanitaria, lo que ha aportado beneficios importantes a nivel de la salud, pero al mismo tiempo se ha avanzado en complejidad tecnológica, lo que puede suponer, a veces, una situación de mayor riesgo para los pacientes<sup>27</sup>. Como hemos comentado, seguimos manteniendo que acompañar estos avances tecnológicos de un conocimiento adecuado, aportará un filtro en la seguridad del paciente, frente a posibles nuevas fuentes de errores.

Por otro lado, como parte fuerte del trabajo, resaltar la importancia de trabajar en equipos multidisciplinares<sup>28</sup> (SF, Alergia, Docencia y Calidad y estadística), que han aportado calidad al trabajo conseguido.

Como líneas futuras de trabajo, debemos abarcar la medida del conocimiento sobre RAC, en facultativos prescriptores en la puerta del Servicio de Urgencias (debido a que es la entrada al hospital de la mayoría de los pacientes y por lo tanto importante filtro de seguridad del paciente) así como medir y valorar la existencia de «falsas alergias», que limitan el uso de un gran arsenal terapéutico, de forma innecesaria, y al mismo tiempo, favorecen el uso de terapias más caras y agresivas(en el caso de antibióticos más problemático debido a la existencia de resistencias).

## Agradecimientos

A todos los enfermeros del Servicio de Farmacia, enfermeros de unidades clínicas y residentes de primer año (MIR/FIR) del Hospital Morales Meseguer que sin su colaboración no hubiera sido posible realizar este trabajo.

## **Bibliografía**

- 1. Pelaez Hernandez. Tratado de alergología. Ed Ergón. 2007.
- Grammer L, Greenberg R. Patterson's allergic Diseases. Philadelphia: Lippincott williams & Wilkins, 2002.
- Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. JAMA. 1995;274: 35-43.
- Agrest A. El conocimiento y el error médico. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. 2006. Disponible en http://www.errorenmedicina.anm.edu.ar.
- Villarreal-Cantillo E. Seguridad de los pacientes. Un compromiso de todos para un cuidado de calidad. Salud Unninorte. Barranquilla; 2007;23(1):112-9.
- Cuéllar-Monreal MJ, Planells-Herrero C, Hernández-Fernández de Rojas MD, García-Cortés E, San Martín-Ciges E, Poveda-Andres JL.

- Diseño de un módulo para la prevención de reacciones de hipersensibilidad en un sistema de prescripción electrónica asistida. Farm Hosp. 2005;29(4):24149.
- 7. Otero MJ, Martín R, Robles MD, Codina C. Errores de medicación. Farm Hosp. 2002;2(14):713-47.
- Otero López MJ. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los hospitales. Rev Esp Salud Pública. 2004;78:323-39.
- 9. Herring R, Pengilley C, Hopkins H, Tuthill B, Patel N, Nelson C, et al. Can an interprofessional education tool improve healthcare professional confidence, knowledge and quality of inpatient diabetes care: a pilot study? Diabet Med. 2013; doi: 10.1111/dme.12153.
- Blanca M, Buendía E, Canto G. Reacciones alérgicas a fármacos. Avances y nuevas perspectivas. Il Reunión Internacional; 2004 Sept; Palma de Mallorca.
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory frugs. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24(2):125-36.
- Nanau RM, Neuman MG. Ibuprofen-induced hypersensitivity syndrome. Translational Research. 2010:275-93.
- 13. Guzman MA, Salinas MJ, Toche PP, Afani SA. Allergy to betalactams. Rev Chil Infect. 2004;21(4):285-98.
- 14. Woessner KM. Crossreacting drugs and chemicals. Clinical reviews in allergy & immunology. 2003;24:149-55.
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID hypersensitivity in the COX-2 inhibitor. Allergy Clin Immunol Intl. 2001;13:211-18.
- 16. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. Drugs. 1996; 52(5):13-23.
- 17. Saturno J. Curso de evaluación y mejora de la calidad asistencial (EMCA). 2010. Universidad de Murcia.
- 18. Ficha técnica de los medicamentos. Disponibles en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo = detalleForm

- 19. Micromedex® 2.0 and Micromedex® 1.0 (Healthcare Series): (http://www.thomsonhc.com/home/dispatch).
- Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. Farm Hosp. 2000; 24(4):258-66
- Puchner TC, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;88(1):1-3.
- 22. Prematta T, Shah S, Ishmael FT. Physician approaches to beta-lactam use in patients with penicillin hypersensitivity. Allergy Asthma Proc. 2012;33(2):145-51.
- Otero-López MJ, Alonso-Hernánez P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Dominguez-Gil A, Sánchez-Rodriguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Med Clin. 2006;126(3):81-7.
- Otero-López MJ, Martín-Muñoz MR, Castaño-Rodriguez B, Palo-mo-Cobos L, Cajaraville-Ordoñana G, Codina-Jané C, et al. Evaluación de las prácticas de seguridad de los sistemas de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007). Med Clin Monogr. 2008;131(3):39-47.
- 25. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedman PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy. 2009;39(1):43-61
- Valente S, Murray LP. Creative strategies to improve patient safety.
   Allergies and Adverse Drug Reactions. J Nurses Staff Dev. 2011; 27(1):E1-5.
- Aranaz JM, Agra Y. La cultura de seguridad del paciente: del pasado al futuro en cuatro tiempos. Barcelona. Med Clin; 2010; 135(1):1-2.
- 28. Blasco P, Codina C, Casasín T, Font I, García B, Lacasa C, et al (Grupo GEPEM de la SEFH). Mejora de la seguridad del sistema de utilización de medicamentos: funciones del especialista en farmacia hospitalaria. Farm Hosp. 2005;29(6):384-8.





## COMUNICACIÓN BREVE

# Prescripción electrónica de Atención Primaria, ¿una herramienta fiable para conciliar medicación al ingreso hospitalario?

A. Martín González y C. Abajo del Álamo

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

#### Resumen

Objetivo: Analizar la fiabilidad de un programa de prescripción electrónica en receta de atención primaria (Medoracyl®) para conciliar la medicación al ingreso hospitalario.

Método: Estudio prospectivo comparativo del tratamiento domiciliario validado de pacientes al ingreso, con el prescrito en Medoracyl<sup>®</sup>. La medicación al ingreso se obtuvo mediante entrevista clínica, informes médicos y revisión de la medicación aportada; la medicación activa en Medoracyl<sup>®</sup>, mediante consulta a la aplicación el día del ingreso. Se analizaron las discrepancias entre ambos tratamientos.

Resultados Se incluyeron 47 pacientes con 273 líneas de tratamiento domiciliario validado y 274 líneas de tratamiento Medoracyl<sup>®</sup>. Resultaron 48/273 líneas discrepantes (17,6% [IC95%: 13,1-21,6]). Se consideraron justificadas 27/48, resultando un riesgo final de no concordancia del 7,8% [IC95%: 4,6-11,0]. Conclusiones: Medoracyl<sup>®</sup> es una herramienta útil y de fácil acceso que permite conocer más del 90% de la medicación domiciliaria de los pacientes.

#### PALABRAS CLAVE

Conciliación; Discrepancias; Tratamiento domiciliario; Validación

Farm Hosp. 2013;37(6):510-513

## Electronic prescription for Primary Care: a reliable tool to conceal medication at hospital admission?

#### **Abstract**

*Objective:* To analyze the reliability of an electronic prescription software at primary care (Medoracyl®) to conceal the medication at hospital admission.

Method: Prospective, comparative study of the home-based validated treatment of patients admitted to the hospital as compared to the one prescribed through Medoracyl®. The medication at admission was gathered by medical interview, medical records, and revision of the medication brought by the patients; the medication active in Medoracyl® by consulting the application the admission day. The discrepancies between both therapies were analyzed.

Results: 47 patients were included with 273 lines of home validated treatments and 274 lines of Medoracyl® treatment. 48 out of 273 lines were in discrepancy (17.6% [95% CI: 13.1-21.6]). 27 out of 48 were justified, whereas 7.8% represented a discrepancy risk [95% CI: 4.6-11.0].

Conclusions: Medoracyl® is a useful tool and easy to access that allows knowing more than 90% of the home medication of the patients.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.751

#### **KEYWORDS**

Conciliation; Discrepancies; Home treatment; Validation

Farm Hosp. 2013;37(6):510-513

Correo electrónico: antoniomargo86@gmail.com (Antonio Martín González).

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

## Introducción

El aumento en la esperanza de vida de la población derivado de las mejoras socio-sanitarias del sistema, ha supuesto un incremento del número de pacientes crónicos con tratamientos farmacológicos complejos. La polifarmacia resulta en mayor riesgo de morbilidad a medida que aumenta el número de medicamentos que toma el paciente: un 13% de probabilidad de reacciones adversas con 2 medicamentos, 58% con 5 y 82% con 7 o más¹. Como resultado, aproximadamente un 10% de las consultas en los servicios de Urgencias se deben a problemas relacionados con los medicamentos².

En los pacientes hospitalizados los errores de medicación también suponen una importante causa de morbimortalidad: el 37,4% de los acontecimientos adversos derivados de la atención sanitaria recibida son producidos por la medicación. Analizando su origen, el motivo principal que los ocasiona es la comunicación deficiente entre profesionales sanitarios y entre prescriptor y paciente<sup>3</sup>. La base de datos de Acontecimientos Centinela de la Joint Commission on acreditation of Health-Care Organizations incluye más de 350 errores de medicación fatales o muy graves, de los que el 63% están relacionados con deficiencias de comunicación<sup>4</sup>.

Para minimizar estos acontecimientos adversos, una de las estrategias utilizadas es la conciliación de la medicación, definida como la obtención de la relación completa de la medicación previa de un paciente y su comparación con la prescrita al ingreso, para analizar y resolver las discrepancias encontradas. Su objetivo es garantizar que durante todo el proceso asistencial los pacientes reciban los medicamentos necesarios, con la dosis, vía y frecuencia correctas, adecuándolos a la situación clínica actual.

El trabajo que presentamos tiene como objeto evaluar la fiabilidad de un programa de prescripción electrónica en receta de atención primaria (Medoracyl®), actualmente integrado en la historia clínica del hospital, como herramienta para conocer y conciliar la medicación previa de un paciente al ingreso en atención especializada.

## Método

Estudio prospectivo comparativo del tratamiento domiciliario validado (TDV) de los pacientes ingresados en una unidad quirúrgica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (hospital médico-quirúrgico de tercer nivel perteneciente al sistema sanitario de Castilla y León—Sacyl—) con el prescrito para los mismos en el programa Medoracyl® (programa de prescripción electrónica en receta de Atención Primaria de Sacyl).

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó el programa «Cálculo de tamaño de muestra» GlaxoSmithkline CQC®. Con una precisión de ±3%, resultó necesaria la revisión de 303 líneas de tratamiento —asumiendo un

33% de pérdidas—. Considerando una media de 5 líneas de tratamiento por paciente, resultó un tamaño mínimo de muestra de 61 pacientes.

Se establecieron como criterios de inclusión: pacientes hospitalizados en la unidad, que aceptaran participar en el estudio, realizar la entrevista personalizada y que pudieran aportar los envases y/o lista de medicamentos activos o un informe médico actualizado. Para la elección de los pacientes, diariamente se obtuvo una relación de los ingresados el día anterior en la unidad. Se excluyó a aquellos pacientes institucionalizados en residencias, aquellos que no pudieran aportar los envases, lista de medicamentos y/o informe médico actualizado, y aquellos incapacitados para realizar la entrevista (o sin familiar al cargo que pudiera realizarla en su lugar).

El día 1 del ingreso un farmacéutico elaboró una relación del TDV activo al ingreso mediante entrevista clínica al paciente o familiar al cargo (Tabla 1)<sup>5</sup>, informes médicos actualizados y revisión de la medicación aportada. La relación del tratamiento domiciliario validado en Medoracyl<sup>®</sup> (TDM) se obtuvo mediante consulta a la aplicación informática.

Se recogieron datos de: edad, sexo, tratamientos activos según entrevista, informes y medicación aportada y tratamientos activos según Medoracyl<sup>®</sup>. Las discrepancias encontradas entre ambos tratamientos se clasificaron como: 1) omisión de medicamento en Medoracyl<sup>®</sup>, 2) medicamento «extra» en Medoracyl<sup>®</sup>, 3) diferente pauta posológica y 4) diferente dosis. Se consideraron justificadas aquellas discrepancias debidas a modificaciones del tratamiento susceptibles de ser adoptadas por el propio paciente según su situación clínica.

### Resultados

Durante los meses de febrero-marzo de 2013 se realizó el estudio en pacientes ingresados en la unidad de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Se seleccionaron aleatoriamente 70 pacientes de los que fueron incluidos 47 (31 mujeres), con una mediana de edad de 73 años (43-92). Fueron excluidos 4 pacientes institucionalizados en cen-

## Tabla 1. Entrevista clínica

- 1. ¿Toma algún medicamento de manera habitual?
- 1. ¿Recuerda el nombre?
- 1. ¿Recuerda la dosis y cuándo lo toma?
- 1. ¿Tiene apuntada la medicación que tiene que tomar y cómo hacerlo?
- 1. ¿Ha traído su medicación habitual al hospital?

Adaptado de Abajo del Álamo C, García Rodicio S, Catalá Pintado MÁ, Prada Lobato J. Conciliación de la medicación como reto para la atención farmacéutica. Punto de partida<sup>5</sup>.

tros sociosanitarios sin acceso a Medoracyl<sup>®</sup> y 19 por no aportar toda la información necesaria para el análisis.

El TDV sumó un total de 273 líneas prescritas. El TDM sumó un total de 274 líneas prescritas. En el análisis comparativo resultaron 48 líneas discrepantes que, sobre las 273 líneas totales, supuso un riesgo de no concordancia del 17,6%; (IC95: 13,1-21,6). Seis fueron medicamentos omitidos en Medoracyl®, 9 medicamentos «extra» (2 de ellos principios activos diferentes pero con la misma indicación que los especificados por el paciente), 23 fármacos con diferente pauta posológica y 10 con diferente dosificación. Los grupos farmacológicos más representados en estas discrepancias fueron, en orden descendente: ansiolíticos (N05BA), bloqueantes selectivos de canales de calcio (C08CA), otros antiepilépticos (N02AX), inhibidores de la bomba de protones (A02BC), otros hipoglucemiantes (A10BX) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (C09AA).

Se consideraron justificadas 19 (23) discrepancias de pauta y 8 (10) discrepancias de dosis prescritas en Medoracyl®, ya que el propio paciente modificaba la pauta o la dosis en función de la situación clínica: 8 analgésicos/antiinflamatorios según dolor, 5 antidepresivos/hipnóticos según estado de ánimo/insomnio, 7 antihipertensivos según tensión arterial, 5 antidiabéticos según glucemias, 1 inhibidor de la bomba de protones según molestias gástricas y 1 antivertiginoso según mareos.

La exclusión de las discrepancias justificadas en el análisis comparativo dio como resultado 21 líneas discrepantes que, sobre las 273 líneas totales, supuso un riesgo de no concordancia del 7,8%; (IC95%: 4,6-11,0) (Tabla 2).

## Discusión

El papel cada vez más relevante del paciente crónico en el sistema sanitario obliga a los profesionales de atención especializada a centrar su actividad en este tipo de pacientes. El Plan Estratégico sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico la Sociedad Española de Farmacia

**Tabla 2.** Resultado del análisis de discrepancias del tratamiento domiciliario validado frente al tratamiento domiciliario Medoracyl<sup>®</sup>

	Tratamiento domiciliario validado (TDV)	Tratamiento domiciliario Medoracyl® (TDM)	
Líneas medicación	273	274	
Líneas discrepantes totales TDV vs. TDM, riesgo de no concordancia	48/273 17,6%; [IC95%: 13,1-21,6]		
Líneas discrepantes no justificadas TDV vs. TDM, riesgo de no concordancia	21/273 7,8%; [IC95%: 4,6-11,0]		

Hospitalaria establece como objetivo desarrollar estrategias para la conciliación de la medicación de los pacientes al ingreso y alta hospitalarios<sup>6</sup>.

Las discrepancias entre la medicación al ingreso y el tratamiento habitual del paciente pueden originar daño moderado o grave hasta en un 39% de los pacientes, ya que los errores no detectados se pueden mantener durante todo el periodo de hospitalización<sup>7</sup>.

Para ajustar con éxito la farmacoterapia, es necesario conocer con precisión el tratamiento domiciliario del paciente. Habitualmente, la historia farmacoterapéutica se obtiene de la historia clínica y entrevista al paciente. Pero la entrevista no está exenta de limitaciones, frecuentemente ingresan pacientes ancianos desorientados por la nueva situación clínica, con problemas de memoria, audición y visión, circunstancias todas que limitan la fiabilidad de la información aportada. Por otra parte, pocos pacientes aportan un informe médico actualizado del tratamiento activo (en nuestro estudio 3 (47). La historia clínica tampoco ofrece información completa y de calidad: el grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Urgencias de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria detectó que el 79% de los pacientes que acudían a Urgencias presentaban discrepancias entre su tratamiento domiciliario al ingreso y el tratamiento que aparecía reflejado en la historia clínica. Además, en un trabajo realizado en nuestro hospital en 2008 el porcentaje de líneas de medicación discrepantes identificadas entre el TDV y los informes de urgencias, pre-anestesia e ingreso supusieron el 83%, 39%, y 53% respectivamente<sup>5, 8</sup>.

Todo lo anterior pone de manifiesto la necesidad de nuevas herramientas que permitan conocer con mayor fiabilidad el tratamiento domiciliario de los pacientes para realizar el proceso de conciliación al ingreso en atención especializada.

Medoracyl<sup>®</sup>, aplicación informática de prescripción en receta de Atención Primaria de Castilla y León, se nos presenta a los profesionales sanitarios de atención especializada de Sacyl como una herramienta integrada en la historia clínica para conocer la medicación habitual de los pacientes. En el trabajo presentado, tratamos de valorar su fiabilidad como fuente de información de los tratamientos domiciliarios. Inicialmente, encontramos un grado de discrepancias entre el TDV al ingreso y el TDM del 17,6% (IC95%: 13,1-21,6), comparable al de estudios de características similares9. Sin embargo, la exclusión de las discrepancias que consideramos justificadas, nos dio un riesgo de no concordancia del 7,8% (IC95%: 4,6-11,0). Podemos concluir, por tanto, que Medoracyl® nos permite conocer más del 90% de la medicación domiciliaria de los pacientes que ingresan en nuestro hospital, asumiendo, no obstante, que puede existir un riesgo mayor de no concordancia entre las pautas y dosis reflejadas en la aplicación informática y las que realmente toma el paciente de aquellos medicamentos que se utilizan según necesidad (dolor, insomnio, glucemia...).

Medoracyl® constituye una herramienta útil y de fácil acceso para conciliar la medicación domiciliaria al ingreso en el hospital. Su aportación no resta importancia a la información obtenida del propio paciente y/o familiares y cuidadores, que deben corresponsabilizarse en la conciliación de la medicación aportando información en la entrevista, facilitando una lista de la medicación habitual o incluso llevándola consigo cuando se produzca la transición asistencial.

## **Bibliografía**

- Prybys K, Melville K, Hanna J, et al. Polypharmacy in the elderly: Clinical challenges in emergency practice: Part 1: Overview, etiology, and drug interactions. Emerg Med Rep. 2002;23:145-53.
- Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, et al. Polypharmacy, adverse drugrelated events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emerg Med. 2001;38:666-71.

- 3. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
- 4. JCAHO. Medication Reconciliation Handbook. Rich DS eOT, Illinois. Editor: Joint Commission Resources; 2006.
- Abajo del Álamo C, García Rodicio S, Catalá Pintado MÁ, Prada Lobato J. Conciliación de la medicación como reto para la atención farmacéutica. Punto de partida. Aten Farm 2008;10(4):227-33.
- Plan Estratégico sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico de 2012. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en www.sefh.es/sefhpdfs/plan\_estrategico\_sefh\_af\_paciente\_cronico2012 pdf
- Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. Arch Intern Med. 2005;165:424-9.
- Chinchilla MI, García M, Juanes A, et al. La calidad en el registro del tratamiento domiciliario en los servicios de urgencias como mejora en la seguridad del paciente. Emergencias 2011; vol extraordinario 2011
- Delgado O, Picó JN, Martínez I, et al. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos poli medicados. Med Clin (Barc). 2009;133(19):741-4.





## **ARTÍCULOS ESPECIALES**

# Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación

F. Becerril Moreno<sup>1</sup>, E. Bustamante Munguira<sup>2</sup>, J. A. García Verdejo<sup>2</sup>, E. Bartual Lobato<sup>2</sup>, M. Ros Martínez<sup>2</sup> y P. Merino de Cós<sup>2</sup>

#### Resumen

*Objetivo:* Explicar el proceso de implantación de la conciliación de la medicación como medida dentro de un plan de gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva.

*Método:* Para la realización del plan de gestión de riesgos se creó un equipo de trabajo multidisciplinar. Se realizaron reuniones de trabajo durante los meses de enero a diciembre de 2011. El desarrollo del plan de gestión de riesgos se realizó en fases sucesivas: identificación de los riesgos potenciales, análisis y evaluación, tratamiento, despliegue, implementación, seguimiento y revisión.

Resultados: Se identificaron un total de 17 riesgos potenciales, de los cuales se analizaron y trataron aquellos con mayor puntuación otorgada por el grupo de trabajo, entre ellos los errores de conciliación. Para el tratamiento de este riesgo se propuso como medida la conciliación de la medicación donde el farmacéutico se responsabilizó de su implementación. Asimismo, se responsabilizó del proceso de seguimiento y revisión de esta medida, para asegurar su eficacia, mediante el diseño de indicadores que permitiesen una monitorización periódica.

Conclusiones: La implantación de un plan de gestión de riesgos clínicos es promover la reducción de errores y, consecuentemente, apostar por una mejora en la seguridad del paciente. La integración del farmacéutico en los servicios de Medicina Intensiva contribuye a la consecución de este objetivo, y por ello debemos aceptar nuestra responsabilidad en la implantación de medidas que vayan en esta línea como puede ser la conciliación de la medicación.

#### **PALABRAS CLAVE**

Seguridad; Errores de medicación; Conciliación de la medicación; Paciente crítico; Gestión del riesgo

Farm Hosp. 2013;37(6):514-520

\* Autor para correspondencia. Correo electrónico: fbecerril@asef.es (Fernando Becerril Moreno).

## Risk management at an Intensive Care Department: conciliation of medication

#### **Abstract**

*Objective:* To explain the implementation process of conciliation of medication as one measure included in the risk management program at an Intensive Care department.

Method: A multidisciplinary team was put together to work on a risk management program. Work meetings were held from January to December of 2011. The development of the risk management program was done in sequential stages; identification of potential risks; analysis and assessment, management, set-up, implementation, follow-up, and reassessment. Results: In total, 17 potential risks were identified, of which those with the highest scores given by the working group were analyzed and managed. Conciliation of medication was included. For managing this particular risk, conciliation of medication was proposed as an improvement measure, for which the pharmacist was in charge of its implementation. Besides, he also was in charge of the follow-up and reassessment process to assure its efficacy by designing indicators allowing periodic monitoring

Conclusions: The implementation of a clinical risks management program aims at reducing the errors and consequently improving the patient's safety. The inclusion of the pharmacist in the Intensive Care units contributes to achieving this goal and therefore we should accept our duties in the implementation of this kind of measures, such as conciliation of medication.

#### **KEYWORDS**

Safety; Medication errors; Conciliation of medication; Critical patient; Risk management

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.711

Farm Hosp. 2013;37(6):514-520

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Servicio de Farmacia. <sup>2</sup> Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Can Misses. Ibiza.

## Introducción

En el sector sanitario, el riesgo es algo inherente a la mayoría de las actividades clínicas, considerándose relevante la frecuencia con la que se producen eventos adversos (EA), siendo en muchos casos evitables<sup>1,2</sup>. En España, según el «Estudio Nacional de Efectos Adversos» (ENEAS), la incidencia de pacientes con EA relacionados con la asistencia hospitalaria fue del 8,4%, de los que una proporción elevada (34,8%) resultó ser prevenible<sup>3</sup>. En el área del enfermo crítico, dónde el problema cobra especial relevancia debido a la gravedad y complejidad de los pacientes, el estudio «Seguridad y Riesgo en el Enfermo Crítico» (SYREC), estimó una incidencia de EA del 29%, también en este ámbito, un alto porcentaje, el 60% se consideraron evitables<sup>4</sup>. Hay que destacar que en ambos estudios, los errores relacionados con la medicación fueron el tipo de EA que más frecuentemente se produjo con un 37,4% y un 25% respectivamente<sup>3,4</sup>.

Una situación que se repite habitualmente en nuestros hospitales y que contribuye a la aparición de estos errores es la discrepancia existente entre la medicación que tomaba el paciente antes del ingreso y la prescrita durante el mismo. Dicha discrepancia, cuando no está justificada se conoce como «error de conciliación». Para tratar de paliar esta situación existe un proceso denominado «conciliación de la medicación» que garantiza que cada paciente recibe los medicamentos necesarios que estaba tomando previamente al ingreso, a la dosis, vía y frecuencia de administración correctas, y que además son adecuados a la nueva situación clínica<sup>5</sup>.

La frecuencia con la que se producen los EA y su alta posibilidad de prevención, pone de manifiesto la necesidad de establecer estrategias que ayuden a mejorar la seguridad del paciente, siendo la gestión de riesgos una de las técnicas más utilizada en los servicios sanitarios para lograr este objetivo. En este contexto, el SMI del hospital Can Misses de Ibiza ha desarrollado un plan de gestión de riesgos en el que ha participado un grupo representativo de profesionales que realizan atención al paciente crítico, con formación y experiencia en seguridad del paciente.

#### Métodos

Los diferentes modelos que se pueden aplicar en la gestión de riesgos tienen una metodología bien establecida. Tanto la norma «UNE 179003:2010. Servicios sanitarios. Gestión de riesgos para la seguridad del paciente» propuesta por el «Comité Técnico de Normalización AEN/CTN 179-Calidad y seguridad en los centros sanitarios»<sup>6</sup>, como el modelo planteado por la «Australian Patient Safety Foundation»<sup>7</sup>, son un ejemplo de ello. Ambos proponen comenzar con la identificación de los posibles riesgos para su posterior análisis, es decir, la determinación de las posibles consecuencias, los factores

que pueden incidir en ellas y la probabilidad de que sucedan. Una vez identificados estos riesgos, se evalúan y se tratan para controlarlos, reducirlos o prevenirlos.

Para la realización de este plan, se creó un equipo de trabajo multidisciplinar formado por tres médicos intensivistas, un farmacéutico, dos enfermeros, dos auxiliares y un celador, todos ellos con experiencia en seguridad del paciente y coordinado por uno de los intensivistas. Este grupo estuvo abierto en la mayoría de sus fases a otros profesionales del servicio que estuvieran interesados en la seguridad y quisieran participar. Se realizaron reuniones de trabajo durante los meses de enero a diciembre de 2011, con una periodicidad mensual y una duración de cuatro horas cada una.

Los componentes del grupo conocían de antemano cuál era el objetivo de cada uno de los procesos que componen un plan de gestión de riesgos, de esta manera se pudieron obtener previsiones fiables. Su desarrollo se realizó en fases sucesivas que se explican a continuación.

## a) Identificación de los riesgos

Se llevó a cabo una tormenta de ideas en la que cada miembro del equipo dispuso de 15 minutos para anotar los riesgos potenciales existentes a su juicio por escrito. Posteriormente cada miembro, siguiendo una rueda, se los comunicó al resto. El coordinador registró, de manera secuencial y visible cada riesgo identificado y se explicaron aquellos que resultaron poco claros, sin emitir juicios.

Dado que los recursos para gestionar los riesgos son limitados se procedió a su priorización mediante la selección ponderada<sup>6</sup>. Se establecieron como criterios de valoración la gravedad, la ocurrencia del riesgo, la capacidad de detección y la factibilidad, esta última entendida como la posibilidad de que el riesgo pueda ser prevenido, mitigado su efecto o evitada su recurrencia.

Se estableció un sistema de puntuación del 1 (puntuación mínima) al 4 (puntuación máxima). Cada miembro del equipo atribuyó 4 puntos al riesgo que estimó prioritario, 3 al de sucesiva prioridad y así hasta 1 punto. Para cada riesgo identificado, se sumaron los valores asignados por los participantes (calificación) y se señaló cuantos participantes habían asignado el valor (frecuencia).

Cuando algún riesgo consiguió al mismo tiempo la máxima calificación y frecuencia, se seleccionó en primer lugar. Si dos o más riesgos consiguieron calificaciones similares, se atribuyó prioridad al de mayor frecuencia. En los riesgos que obtuvieron similar calificación y frecuencia, se discutieron hasta alcanzar un criterio aceptado por todos los miembros del equipo.

## b) Análisis y evaluación de los riesgos

Para el análisis de estos riesgos, se seleccionó como herramienta el análisis modal de fallos y efectos (AMFE) que consiste en el estudio sistemático y proactivo de los procesos, servicios o productos, con el objetivo de identificar, evaluar y prevenir los posibles fallos y sus efectos<sup>8</sup>.

El AMFE se completó con el análisis causa raíz (ACR) de los EA detectados en el servicio que cumplieron criterios de gravedad, ocurrencia o evitabilidad<sup>9</sup>.

## c) Tratamiento del riesgo

Se identificaron y seleccionaron una o más alternativas para controlar, reducir o prevenir los riesgos mediante las siguientes acciones:

- Evitar el riesgo decidiendo no iniciar o interrumpir la actividad que da origen al riesgo.
- Modificar la actividad que da origen al riesgo, o establecer nuevas acciones o procedimientos de actuación con la finalidad de reducir la probabilidad de ocurrencia del riesgo, o de mitigar la severidad de las consecuencias o de compartir el riesgo con otras partes.
- Mantener el riesgo. En algunas circunstancias, la evaluación del riesgo podría dar como resultado la decisión de emprender un análisis adicional y también una decisión de no tratar el riesgo y mantener actualizados los controles de riesgo existentes.

Para la selección de la alternativa más apropiada en el tratamiento del riesgo se realizó:

- Ponderación de los beneficios potenciales frente al esfuerzo, es decir, los recursos que pueda disponer una organización en un plazo adecuado y el coste requerido para la aplicación de la alternativa elegida.
- Evaluación de los requisitos legales, reglamentarios y la responsabilidad social de la organización.

#### d) Despliegue e implementación

Una vez identificados los riesgos y establecidas las medidas para su tratamiento, se llevó a cabo la fase de despliegue e implementación, asignando responsabilidades a cada miembro del grupo, con el establecimiento de un cronograma y destinando los recursos necesarios para gestionarlos.

## e) Seguimiento y revisión

Para asegurar la eficacia de los controles y las medidas implantadas en los riesgos tratados se diseñaron una serie de indicadores que fueron registrados en una hoja de cálculo con el programa Microsoft Office Excel 2003<sup>®</sup>. De esta manera, además de tener acceso a los resultados obtenidos con cada indicador, se pudo apreciar su evolución en el tiempo. Cuando no se consiguieron los resultados marcados, se revisaron los procedimientos introdu-

ciendo medidas de mejora para la consecución del objetivo planteado. Finalmente, los resultados obtenidos mediante los indicadores fueron difundidos entre los profesionales del servicio para su conocimiento.

#### Resultados

A continuación se muestran los resultados de cada una de las fases desarrolladas durante la implantación del plan de gestión de riesgos en nuestro SMI. No es objeto de este artículo desarrollar el tratamiento realizado con cada uno de los riesgos potenciales identificados, por este motivo, a partir de la tercera fase, los resultados que se muestran pertenecen exclusivamente a los errores de conciliación.

## a) Identificación de los riesgos

En esta primera fase, mediante la tormenta de ideas, fueron 17 los riesgos potenciales identificados en el SMI (Tabla 1).

#### Tabla 1. Riesgos potenciales identificados

- 1. Manejo inadecuado de las alarmas del respirador en ventilación mecánica
- 2. Manejo inadecuado de la prescripción diaria y monitorización en las técnicas continúas de depuración extrarrenal
- 3. Personal de nueva incorporación
- 4. Aislamientos
- 5. Mantenimiento del carro de paradas inadecuado
- 6. Retraso en el inicio de la nutrición enteral
- 7. Monitorización hemodinámica inadecuada
- 8. Sedación y analgesia inadecuadas
- 9. Valoración del dolor en pacientes no sedados inadecuada
- 10. Identificación inadecuada del paciente con delirio
- 11. Administración de medicación por sonda nasogástrica inadecuada
- 12. Errores de conciliación
- 13. Tratamiento antimicrobiano inadecuado
- 14. Monitorización de la nutrición enteral inadecuada
- 15. Abordaje inadecuado de la limitación de tratamientos de soporte vital
- 16. Posición del paciente en VM inadecuada
- 17. Gestión de la medicación de alto riego inadecuada

VM: ventilación mecánica.

Fase	Fallo	Gravedad	Ocurrencia	Detección	NPR inicial
Situación de urgencia	Recogida errónea de información	10	10	1	100
Barrera de comunicación	Exceso/defecto de medicación	6	6	1	36
Desconocimiento de la medicación por familiar	Defecto de información	4	4	1	16
Historia clínica electrónica de atención primaria no utilizada	Desconocimiento de información	10	10	1	100
Falta de costumbre y no valorar importancia	Pérdida de información	8	8	9	576
Transición asistencial	Exceso/defecto de información	10	10	2	200
No actualizar informe	Exceso/defecto de información	9	9	2	200

## b) Análisis y evaluación de los riesgos

De los 17 riesgos potenciales anteriores, se analizaron y trataron aquellos con mayor puntuación otorgada por el grupo de trabajo siendo finalmente:

- Manejo inadecuado de las alarmas del respirador en ventilación mecánica.
- Manejo inadecuado de la prescripción diaria y monitorización en terapia continua de depuración extrarrenal.
- Errores de conciliación.

La realización del ACR fue necesaria en cuatro ocasiones, sin embargo por su carácter confidencial no se hará referencia en este artículo. En la tabla 2 se muestra con detalle el AMFE realizado en lo que respecta a los errores de conciliación.

### c) Tratamiento del riesgo

Las medidas empleadas para la reducción de los errores de conciliación fueron las siguientes:

- Realización de un programa educacional que incluyó una sesión formativa sobre el concepto de conciliación de la medicación y una sesión monográfica del AMFE realizado para la sensibilización del personal médico sobre la importancia de este proceso. Asimismo se fomentó la utilización de la historia clínica de atención primaria para consultar el tratamiento domiciliario del paciente que ingresa en el SMI.
- Revisión por parte del farmacéutico de los antecedentes de medicación recogidos en el informe de ingreso y tras comprobación mediante entrevista con paciente, familiar o responsable de la medica-

- ción del paciente comunicar al médico responsable posibles discrepancias.
- Revisión por parte del farmacéutico del tratamiento prescrito al alta del SMI para la detección de posibles errores de medicación.
- Creación de un apartado específico para la conciliación de la medicación en el informe de alta del SMI. Dicho apartado tenía que cumplimentarse por el farmacéutico y el médico responsable del paciente conjuntamente en el momento del alta, quedando reflejados todos los cambios realizados en su tratamiento domiciliario tras el ingreso en el SMI, explicándose asimismo el motivo de dichos cambios. Con esta medida se pretendió asegurar la continuidad del tratamiento domiciliario en caso de que estuviese indicado a lo largo de la transición asistencial SMI-planta de hospitalización, así como facilitar el trabajo del médico responsable del paciente una vez en planta.

## d) Despliegue e implementación

La responsabilidad del desarrollo de las medidas citadas anteriormente para la reducción de los errores de conciliación recayó en el farmacéutico, con el establecimiento de un cronograma y los recursos necesarios destinados para su realización que se detallan en tabla 3.

## e) Seguimiento y revisión

Para llevar a cabo la evaluación de las medidas de mejora implantadas se definieron tres indicadores relacionados con la conciliación de la medicación que se muestran en la tabla 4. Dichos indicadores se registraron trimestralmente, esta información fue difundida entre los profesionales del servicio para su conocimiento.

Programa edu	racional		
Actividad	Sesión formativa sobre la conciliación de la medicación		
Responsable	Farmacéutico adjunto al SMI		
Implantación	Junio 2011		
Recursos	Aula Proyector Ordenador Material docente Encuesta de satisfacción Test de evaluación		
Actividad	Sesión monográfica sobre AMFE realizado		
Responsable	Farmacéutico adjunto al SMI		
Implantación	Junio 2011		
Recursos	Aula Proyector Ordenador Material docente Encuesta de satisfacción Test de evaluación		
Actividad	Fomentar la utilización de la historia clínica de atención primaria		
Responsable	Farmacéutico adjunto al SMI		
Implantación	Junio 2011		
Recursos	Aula Proyector Ordenador Material docente Encuesta de satisfacción Test de evaluación		
Revisión del in	forme de ingreso en el SMI		
Actividad	Revisión de los antecedentes de medicación recogidos en el informe de ingreso. Tras comprobación mediant entrevista con paciente, familiar o responsable de la medicación del paciente comunicar al médico responsabla existencia de posibles discrepancias		
Responsable	Farmacéutico adjunto al SMI		
Implantación	Junio 2011		
Recursos	Ordenador con acceso a historia clínica del paciente		
Revisión del tra	atamiento prescrito al alta del SMI		
Actividad	Revisión del tratamiento prescrito al alta para la detección de posibles errores de medicación		
Responsable	Farmacéutico adjunto al SMI		
Implantación	Junio 2011		
Recursos	Ordenador con acceso a historia clínica del paciente		
Conciliación de	la medicación en informe de alta del SMI		
Actividad	Creación de un apartado específico en el informe de alta del SMI para la conciliación de la medicación		
Responsable	Farmacéutico adjunto al SMI		
	Servicio de Informática		
	Junio 2011		
Recursos	Ordenador con acceso a historia clínica del paciente		

Nombre	Discrepancias en los antecedentes de medicación
Dimensión	Seguridad
Fórmula	Número de discrepancias en los antecedentes de medicación
	Número de pacientes revisados al ingreso
Explicación de términos	Discrepancia: cuando los tratamientos recogidos en los antecedentes de medicación en el informe de ingreso no coinciden con el tratamiento real del paciente, esto incluye discrepancias por omisión, posología, vía, etc.
Población	Todos los pacientes ingresados en SMI
Tipo	Proceso
Fuente de datos	Revisión de historia clínica Entrevista con el familiar/paciente
Periodicidad	Trimestral
Responsable	Farmacéutico de la unidad
Nombre	Errores de conciliación
Dimensión	Seguridad
Fórmula	Número de errores de conciliación × 100
	Número de pacientes conciliados
Explicación de términos	Error de conciliación: cualquier discrepancia no justificada en el tratamiento farmacológico, viene dada por el desconocimiento del tratamiento del paciente, aunque puede tener varias causas, la más frecuente es la omisión
Población	Pacientes ingresados en SMI
Tipo	Proceso
Fuente de datos	Revisión de historia clínica Entrevista con el familiar/paciente
Periodicidad	Trimestral
Responsable	Farmacéutico de la unidad
Nombre	Errores de conciliación: medicación de alto riesgo
Dimensión	Seguridad
Fórmula	Número de errores de conciliación con medicación de alto riesgo × 100
	Número de pacientes conciliados
Explicación de términos	Error de conciliación: cualquier discrepancia no justificada en el tratamiento farmacológico, viene dada por el desconocimiento del tratamiento del paciente, aunque puede tener varias causas, la más frecuente es la omisión  Medicamentos de alto riesgo: aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan una gran probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes <sup>20</sup>
Población	Pacientes ingresados en SMI
Tipo	Proceso
Fuente de datos	Revisión de historia clínica Entrevista con el familiar/paciente
Periodicidad	Trimestral
Responsable	Farmacéutico de la unidad

## Discusión

En el ámbito de la seguridad del paciente crítico cabe destacar que la mayoría de trabajos publicados se han basado tradicionalmente en el desarrollo de sistemas de notificación de incidentes y formación en «cultura de seguridad» 10. Por este motivo, la implantación de un plan de gestión de riesgos de manera íntegra dentro de un SMI va más allá de los objetivos «tradicionales» citados anteriormente aportando una novedad en este campo.

Durante su implantación, a pesar de llevar tiempo trabajando en temas relacionados con la seguridad del paciente, nos encontramos ante una serie de dificultades relacionadas con el personal sanitario como el déficit de formación en temas de seguridad y la falta de motivación, todo ello unido a un sentimiento de culpa y miedo al castigo en caso de cometer un error, en definitiva una «cultura de seguridad» insuficiente. Experimentamos también un déficit de comunicación entre el personal sanitario con la consecuente pérdida de información que afectó negativamente sobre todo al comienzo de la implantación del plan de gestión de riesgos.

Para el tratamiento de los riesgos identificados tuvimos en cuenta la ponderación de los beneficios potenciales que se obtendrían frente al esfuerzo realizado. En el caso de los errores de conciliación asumimos que podían reducirse modificando la actividad que daba origen al riesgo y estableciendo nuevas acciones relativamente sencillas, sin suponer un elevado gasto de recursos como fue la incorporación del apartado de conciliación de la medicación en el informe de alta del SMI.

En lo que respecta a la conciliación de la medicación, numerosos estudios han demostrado que se trata de una estrategia eficaz para reducir los errores de medicación<sup>11-13</sup>, cumpliéndose también en el entorno del paciente crítico<sup>14</sup> y por ello la incluimos como medida dentro del plan de gestión de riesgos de nuestro SMI.

La implantación de un plan de gestión de riesgos clínicos es promover la reducción de errores y, consecuentemente, apostar por una mejora en la seguridad del paciente, que llevará consigo mejores resultados clínicos y económicos, así como una mayor confianza en el sistema sanitario por parte de los pacientes, de la sociedad, y de los profesionales sanitarios. En este sentido, la integración del farmacéutico en los SMI ha contribuido al aumento de la seguridad del paciente, al mismo tiempo que económicamente se han conseguido reducir los costes<sup>15</sup>. Por ello, debemos seguir desarrollando nuestra actividad plenamente en aquellos servicios que nos abran sus puertas y aceptar nuestra responsabilidad en el desarrollo

e implantación de medidas que persigan este fin, como en este caso la conciliación de la medicación.

## **Bibliografía**

- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: Building a safer health system. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press: 1999.
- Leape LL, Brenan T, Loird N, Lawthers AG, Loralio R, Barnes BA et al. The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard medical practice study II. N Engl J Med 1991;324:377-84.
- Aranaz JM, Aibar C, Vitaller J, Ruiz P. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la hospitalización [documento electrónico]. ENEAS 2005 [citado 24-04-2013]. Disponible en: http:// www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc sp2.pdf.
- Merino P, Alvarez J, Martin MC, Alonso A, Gutierrez I; SYREC Study Investigators. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. Int J Qual Health Care 2012;24:105-13.
- Delgado O, Anoz L, Serrano A, Nicolás J. Conciliación de la medicación. Med Clin 2007;129:343-8.
- Servicios sanitarios. Gestión de riesgos para la seguridad del paciente [documento electrónico]. Norma UNE 179003. AENOR 2010 [citado 24-04-2013]. Disponible en: http://www.aenor.es/ aenor/certificacion/seguridad/seguridad\_pacientes.asp#.UXg2aaJ9 37s
- Runciman WB, Moller J. latrogenic injury in Australia. A report prepared by the Australian Patient safety Foundation-Canberra: The Australian patient Safety Foundation [documento electrónico] 2001 [citado 24-04-2013]. Disponible en: http://www.apsf.net.au/ dbfiles/latrogenic\_Injury.pdf
- 8. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. Aust Crit Care 2008;21:110-6.
- Recio M, Aranaz JM, Aibar C, Martínez E, Martín A. Tutorial y herramientas de apoyo. Gestión y mejora de la seguridad del paciente [documento electrónico]. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007 [citado 24-04-2013]. Disponible en: http://www.seguridaddelpaciente.es/formacion/tutoriales/MSC-CD2/entrada.swf
- Beckmann U, Baldwin I, Hart GK, Runciman W. The Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care: AIMS-ICU. An analysis of the first year of reporting. Anaesth Intensive Care 1996;24:320-9.
- 11. Rozich J, Resar R. Medication safety: one organization's approach to the challenge. Qual Manag Health Care 2001;8:27-34.
- 12. Michels RD, Meisel SB. Program using pharmacy technicians to obtain medication histories. Am J Health Syst Pharm 2003;60:1982-6.
- 13. Rozich JD, Howard RJ, Justeson JM, Macken PD, Lindsay ME, Resar RK. Standardization as a mechanism to improve safety in health care. Jt Comm J Qual Saf 2004;30:5-14.
- Pronovost P, Weast B, Schwarz M, Wyskiel RM, Prow D, Milanovich SN, et al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. J Crit Care 2003;18:201-5.
- Knibbe CA, Tjoeng MM. Clinical pharmacist on intensive care unit saves lives and reduces costs. Crit Care Med 2008;36:3269-70.
- Lista de medicamentos de alto riesgo [documento electrónico]. ISMP-España. [citado 24-04-2013]. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo%202012. pdf





## **ARTÍCULOS ESPECIALES**

# Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo

A. Navarro Ruiz<sup>1</sup>, C. Crespo Diz<sup>2</sup>, J. L. Poveda Andrés<sup>3</sup> y A. Cebollero de Torre<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario. Elche. <sup>2</sup> Servicio de Farmacia. Área de Xestión Integrada Pontevedra e O Salnés. Pontevedra. <sup>3</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>4</sup> ViroPharma.

#### Resumen

Introducción: El angioedema hereditario es una enfermedad rara de baja prevalencia y gran heterogeneidad en la gravedad del cuadro clínico, lo que dificulta su diagnóstico, y establece la necesidad de iniciar un tratamiento precoz y específico con el fin de evitar complicaciones.

Objetivo: Proponer un algoritmo de decisión en el angioedema hereditario (AEH), basado en la evidencia disponible, sobre el diagnóstico, valoración clínica y tratamiento. Se trata de presentar opciones terapéuticas disponibles, así como un algoritmo de decisión para seleccionar el tratamiento más eficiente en cada momento.

Material y Métodos: Revisión bibliográfica mediante una búsqueda a través de PubMed y otras fuentes de interés.

Resultados: Se han desarrollado cuatro algoritmos de decisión para el AEH; diagnóstico de angioedema mediado por bradicinina, tratamiento del ataque agudo y profilaxis a corto y largo plazo del AEH por déficit del inhibidor C1.

Conclusiones: La aplicación de un algoritmo de decisión, en función de unas variables clínicas, ayuda a la selección de la opción terapéutica más eficiente en cada momento y puede ser un instrumento de utilidad en el abordaje terapéutico.

#### **PALABRAS CLAVE**

Angioedema hereditario; Tratamiento; Diagnóstico

Farm Hosp. 2013;37(6):521-529

## Algorithm for diagnosis and treatment of hereditary angioedema as a tool for management

#### **Abstract**

*Introduction:* Hereditary angioedema is a disease with low prevalence and high heterogeneity with regards to the severity of the clinical picture, which makes the diagnosis difficult and requires the need for early start of specific treatment in order to prevent complications.

Objective: To propose a decision algorithm for hereditary angioedema (HAE), based on the evidence available on the diagnosis, clinical assessment, and treatment. The aim is to present the available therapeutic options as well as a decision algorithm to select the most efficient therapy at each time.

Material and methods: Literature search by means of PubMed and other relevant sources.

Results: four decision algorithms have been developed for HAE; diagnosis of bradikinin-mediated angioedema, treatment of acute attacks and short and long-term prophylaxis for HAE due to C1 inhibitor deficiency.

Conclusions: The application of a decision algorithm based on the clinical variables helps to select the most efficient therapeutic option at each time and may be a useful tool for the therapeutic approach.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.980

#### KEYWORDS

Angioedema hereditary; Drug therapy; Diagnosis

Farm Hosp. 2013;37(6):521-529

Correo electrónico: navarro\_and@gva.es (Andrés Navarro Ruiz).

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

## Introducción

El AEH es una rara enfermedad genética de transmisión autosómica dominante, con una prevalencia1 estimada de 1:50.000. Fue descrito<sup>2</sup> por primera vez por Quincke en 1882 y, en 1888, Osler realizó una descripción clínica completa. El origen de la enfermedad puede ser hereditario o adquirido. Se debe a una alteración en el gen que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa activada (C1-INH), provocando la síntesis deficiente o anómala del mismo.

El C1-INH es una globulina alfa-2 de síntesis hepática, cuya acción primordial es regular la activación de la vía clásica del complemento. Para ello, se une de forma irreversible al sitio activo del C1s activado, impidiendo la actuación del C1 sobre C2 y C3, evitando la activación del sistema del complemento. Además de regular la cascada del complemento también modula la vía de la coagulación, la vía generadora de cininas y el sistema fibrinolítico, interrelacionadas entre sí, al inactivar el factor XIIa, la plasmina y la calicreína plasmática, previniendo la producción de bradicinina.

El gen que codifica C1-INH se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (q12-q13.1). Se han descrito más de 200 mutaciones, siendo la mayoría mutaciones puntuales que ocurren a lo largo de todo el gen, mientras que los grandes cambios génicos (delecciones, duplicaciones) ocurren aproximadamente en el 20%(7).

La bradicinina<sup>3</sup>, un potente vasodilatador, es considerada responsable de la mayoría de los síntomas del AEH, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos bioquímicos responsables de los ataques de angioedema.

El interés de la enfermedad radica en su baja prevalencia y la heterogeneidad en la gravedad del cuadro clínico, lo que dificulta su diagnóstico, y en la necesidad de un tratamiento precoz y específico con el fin de evitar complicaciones.

#### **Abreviaturas**

Ac: Anticuerpos. AE: Angioedema.

AEA: Angioedema Adquirido. AEH: Angioedema Hereditario. C1-INH: Inhibidor de C1 esterasa. C1-INH c: Concentración de C1-INH.

C1-INH f: Función de C1-INH.

C1q: Fracción 1q del complemento.

CE: Corticoides.

DD: Diagnóstico Diferencial. DME: Dosis Mínima Eficaz.

IECA: Inhibidores de los Enzimas Convertidores de la Angiotensina.

IOT: Intubación Orotraqueal.

IV: Intravenoso.

N: Normal

PFC: Plasma Fresco Congelado PLP: Profilaxis a Largo Plazo

PSD: Plasma tratado con Solvente/Detergente

SC: Subcutáneo

TCE: Traumatismo Cráneo-Encefálico UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

## Objetivo

Elaborar y presentar un algoritmo de tratamiento basado en la evidencia, sobre el diagnóstico, la valoración clínica y el tratamiento del AEH. Las guías de práctica clínica recogen la mejor información y las pruebas científicas disponibles, y establecen recomendaciones basadas en dichas pruebas para ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre el diagnóstico, la valoración clínica y el tratamiento. De esta forma, se pretende reducir al mínimo el fracaso terapéutico en el control del AEH, y servir a todos los profesionales como guía, orientando hacia la realización de las pruebas diagnósticas y de seguimiento, e individualizar los tratamientos.

## Material y métodos

Se ha realizado en primera fase una revisión bibliográfica mediante una búsqueda en idioma inglés y castellano a través de PubMed y otras fuentes de interés. Posteriormente mediante la reunión de expertos, farmacéuticos hospitalarios y alergólogos clínicos, se han diseñado los diferentes algoritmos de decisión y las recomendaciones.

## **Fisiopatología**

La patogénesis<sup>3,4</sup> del AEH no está del todo establecida, aunque existe la hipótesis de que las bradicininas actúan como mediadores en la formación de edema. Estas son segregadas por acción de las calicreínas durante la activación del sistema del complemento y/o el de coagulación. Estas cininas ejercen su acción biológica principalmente a través de su receptor B2. Éste se expresa de manera constitutiva en las células del endotelio vascular v en las células del músculo liso. La degradación de la bradicinina se lleva a cabo por medio de cininasa I y II, conocidas como carboxipeptidasa N y ECA. Esto explica por qué el uso de antihipertensivos de tipo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) exacerban los síntomas en estos pacientes.

Los síntomas<sup>5,6</sup> son idénticos en el AEH y en el angioedema adquirido (AEA), aunque el hereditario suele debutar en la segunda década de la vida y el adquirido lo hace a partir de la cuarta; en este último, además, no hay antecedentes familiares. En el caso del AEH, en la gran mayoría de los casos, la edad de comienzo suele ser los primeros 6 años de vida, aunque el diagnóstico suele tardar en realizarse, a veces varios años.

El AEH se caracteriza por la aparición recurrente de angioedema a nivel submucoso o subcutáneo de carácter leve, moderado o grave, localizados generalmente en piel, tracto gastrointestinal y vías respiratorias superiores. Los niveles de gravedad se establecen en función del grado de afectación para desarrollar las actividades diarias, pudiendo no alterar, reducir o impedir la capacidad para llevarlas a cabo.

El déficit cualitativo o cuantitativo de C1-INH<sup>5</sup> conduce a una activación anormal de la vía clásica del complemento con consumo de los factores C4 y C2; durante dicha activación, se liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y son responsables del desencadenamiento del angioedema. Los ataques en el AEH por déficit de C1-INH pueden revertir espontáneamente a las 48-72 horas, aunque pueden persistir hasta 5 días en raras ocasiones.

Dependiendo de la localización del edema se pueden encontrar las siguientes características clínicas<sup>5,7</sup>:

- Piel: Signos objetivables de angioedema periférico (en extremidades, tronco o genitales) o cara/cuello; no eritematoso, no pruriginoso, sin aumento de temperatura.
- Tracto gastrointestinal: Dolor abdominal cólico recurrente, distensión abdominal, con o sin náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, hipotensión ortostática, deshidratación, shock hipovolémico y aumento del diámetro de cintura habitual. Debe realizarse un diagnóstico diferencial con abdomen agudo.
- Vía respiratoria superior: Sensación de ocupación faríngea, disfagia, cambio del tono de la voz, estridor, disnea, edema faringolaríngeo, obstrucción vías respiratorias superiores y/o asfixia.

#### Clasificación

Angioedema hereditario: El AEH se transmite de forma autosómica dominante. Existen dos variantes fenotípicas<sup>8</sup> reconocidas (Tabla 1). El tipo I consiste en una disminución o ausencia de C1-inhibidor y son un 85% de los casos. El tipo Il consiste en una síntesis cuantitativamente normal o aumentada de una proteína disfuncional, que no puede inhibir a la C1 esterasa, y afecta al 15% de pacientes con AEH. Las alteraciones genéticas son diferentes y recientemente se ha descrito un tipo III, de herencia dominante ligada al cromosoma X, que presenta la sintomatología de AEH con niveles normales de C4 y una concentración y función normal del C1-INH.

#### Tabla 1. Clasificación del AEH

Deficiencia del C1-INH (5-30% del normal)  $\rightarrow$  AEH tipo I

Deficiencia en la funcionalidad del C1-INH  $\rightarrow$  AEH tipo II con niveles normales o altos de C1-INH

Aunque la mayor parte de la bibliografía gira en torno a los tipos I y II, Bork et al.<sup>9</sup> describen el AEH tipo III, en el que la concentración y funcionalidad del inhibidor son normales, y la clínica similar a los anteriores, pero sólo afectaría a mujeres y se pondría de manifiesto al consumir anticonceptivos con estrógenos.

El AEH constituye el defecto genético más común del sistema del complemento. *Angioedema adquirido:* Aparece fundamentalmente en la edad adulta y se relaciona con enfermedades linfoproliferativas y/o fenómenos autoinmunes, no existe historia familiar y habitualmente el antígeno C1q es bajo.

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los síntomas, los antecedentes familiares, a pesar de que hay un 20% de diagnósticos de novo<sup>3,10</sup>, y en los datos de laboratorio. El primer signo a considerar son los episodios repetidos de AE, sin embargo, la ocurrencia en algunos casos de edemas en las articulaciones, conlleva confusión con patologías sistémicas autoinmunes, lo cual hace que la enfermedad esté infra diagnosticada.

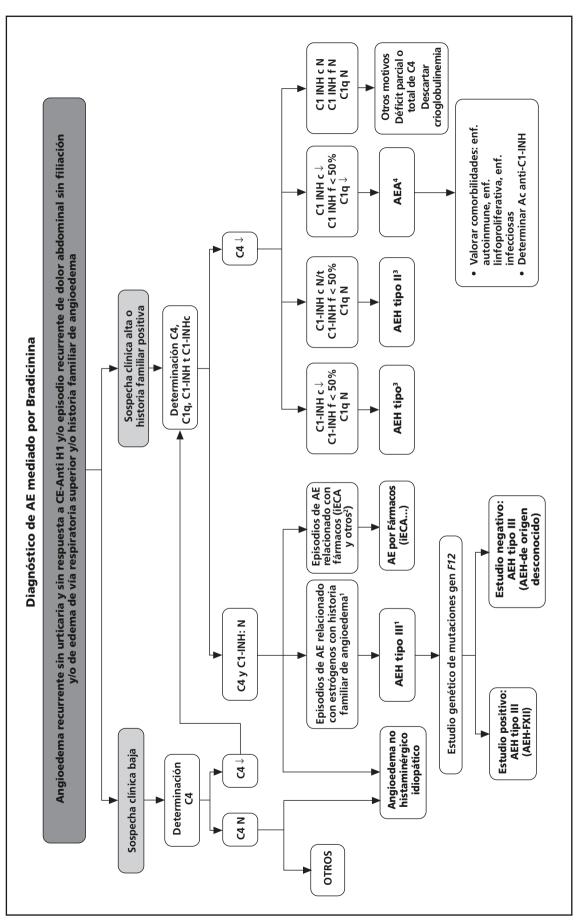
Según la revisión bibliográfica llevada a cabo sobre la literatura científica publicada hasta el momento, se ha desarrollado un algoritmo de decisión para el diagnóstico diferencial del AE mediado por bradicinina, tras la aparición de AE recurrente sin urticaria y sin respuesta a corticosteroides-antihistamínicos H1 (CE-Anti H1), episodios recurrentes de dolor abdominal sin filiación, edema de vía respiratoria superior y/o historia familiar de AE (Figura 1).

El angioedema recurrente<sup>2,3,5</sup> se define como la presencia de más de un episodio de AE agudo y autolimitado con períodos libres de síntomas, independientemente de su gravedad y localización. A su vez, se establece como angioedema sin respuesta a CE-Anti H1⁴, como el episodio agudo que no responde a dosis de metilprednisolona ≥ 1 mg/kg u otros corticoides a dosis equipotentes, o al angioedema recurrente que no se consigue prevenir con tratamiento diario con Anti H1 a dosis altas o corticoides.

## **Tratamiento**

El tratamiento del AEH debe ser individualizado<sup>10</sup> para cada paciente, teniendo en cuenta diversos factores. A parte de sus características, debido a la urgencia del ataque agudo, también se debe atender a la disponibilidad de alternativas terapéuticas, manejo del tratamiento domiciliario o accesibilidad del paciente a su centro médico de referencia, entre otros.

Tanto la profilaxis como el tratamiento tienen como objetivo común evitar o disminuir el edema, especialmente si afecta a las vías respiratorias superiores, puesto que puede llegar a causar la muerte por asfixia<sup>5</sup>. Según la inmediatez de los objetivos, clasificaremos las estrategias terapéuticas en: tratamiento del ataque agudo, pro-



bidores de los enzimas convertidores de la angiotensina; C1-INHc: Concentración de C1-INH; C1-INH; Función de C1-INH; C1q: Fracción 1q del complemento; C1q: Fraccción 1q del complemento; N = normal. ¹ También conocido como AEH sin deficiencia de C1-INH o AEH relacionado con estrógenos. Puede no existir historia familiar por baja expresividad clínica fundamentalmente en varones. Durante ataques o estados hiperestrogénicos puede haber disminución de C1.INH (Virat-Himky 2010. C Marcos 2012). <sup>2</sup>El AE también se ha descrito con otros fármacos que puede aumentar el metabolismo de la bradicinina (ARA-II, glipinas y aliskiren). ³Si no se dispone de historia familiar, confirmar con estudio **1.** Diagnóstico de AE mediado por bradicinina. AC: Anticuerpos; AE: Angioedema adquirido; AEH: Angioedema hereditario; C1-INH: inhibidor de C1 esterasa; iECA: inhigenético. Un 20-25% de los pacientes presenta mutaciones de novo. <sup>4</sup>Debe considerarse la posibilidad de angioedema adquirido con deficiencia de C1-INH y C1q normal.

filaxis a corto plazo, previa a procedimientos que pueden potencialmente desencadenar ataques, y profilaxis a largo plazo de los ataques agudos.

1. Tratamiento del ataque agudo (tipos I y II)<sup>7,11</sup>: Cuando un paciente presenta síntomas inequívocos de un ataque agudo de AE, se debe iniciar el tratamiento de manera precoz si la situación clínica lo requiere, realizar una vigilancia intensiva del paciente y valorar la posible aparición de afectación de la vía respiratoria superior (Figura 2). La decisión de tratar o no un ataque agudo se establece en función de la localización y gravedad de los edemas.

Los edemas periféricos (extremidades, tronco y genitales), si son leves y autolimitados pueden no requerir tratamiento, al igual que los de cara o cuello si son leves y están alejados de la región bucofaríngea. En caso de afectación de la calidad de vida, gravedad y/o incapacitación para la actividad diaria del paciente, se debería considerar el tratamiento del episodio agudo. Si los ataques agudos se repiten con mucha frecuencia se debería considerar el tratamiento profiláctico a largo plazo. Por otro lado, el edema de vía respiratoria superior puede producir asfixia y muerte, por lo que debe ser tratado incluso en casos leves. Generalmente es necesario acudir al centro hospitalario para realizar un control estricto de la permeabilidad de la vía aérea, ya que a veces es necesaria la intubación, que debe ser realizada por un profesional. En ocasiones es necesario realizar una traqueotomía de urgencias.

En los ataques agudos abdominales leves se debe aliviar el dolor en primer lugar y mantener en observación hasta objetivar mejoría clínica, pero si es moderado o grave, se debe acudir al centro hospitalario donde, además del tratamiento del angioedema, se deberá considerar el uso de fluidoterapia, antieméticos, analgésicos y espasmolíticos.

2. Profilaxis a corto plazo (Figura 3)<sup>1,3,6,11</sup>: Tiene como objetivo la prevención de potenciales episodios de AE desencadenados por procesos diagnósticos o terapéuticos. Está indicada en todos los procedimientos que conlleven trauma en la región cérvicofacial, por riesgo de edema de vía respiratoria superior, y en cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico a fin de prevenir el edema local en el área de trabajo para no alterar el resultado del procedimiento. Cualquier paciente que reciba profilaxis a corto plazo debe ser vigilado y estar disponible el tratamiento del episodio agudo durante 48 horas tras el procedimiento, ya que el riesgo de angioedema no se anula totalmente.

Actualmente, salvo en el caso de que el procedimiento sea una manipulación menor, con disponibilidad de tratamiento específico para el episodio agudo, los concentrados de C1-INH son el trata-

- miento de elección. En caso de no disponibilidad de C1-INH, otras alternativas son: andrógenos atenuados (danazol, estanozolol) o antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido épsilon amino caproico) en procedimientos programados, o plasma tratado con solvente, si no hay disponible plasma fresco congelado, en caso de urgencia.
- 3. Profilaxis a largo plazo (Figura 4)<sup>1,6,7,12</sup>: Se debe considerar de forma individualizada según la frecuencia, localización anatómica y otras situaciones especiales. Está indicada en pacientes que presentan más de un ataque al mes o cuya duración supera los 24 días al año con AE. Se debe considerar en pacientes que hayan sufrido recientemente un edema de vía respiratoria superior o un ataque grave a nivel abdominal o cérvico-facial. El resto de situaciones en las que se realiza profilaxis a largo plazo son: ataques de progresión rápida, mal control con tratamiento a demanda para ataques agudos y sobreutilización de recursos sanitarios (> 3 visitas a urgencias, > 1 ingreso hospitalario, ingreso en UCI o IOT, a lo largo del año), no disponibilidad de tratamiento agudo o acceso dificultoso a atención primaria, alta carga de enfermedad, alteración de la calidad de vida y traumatismos graves espontáneos.

Al contrario que en la profilaxis a corto plazo, la profilaxis a largo plazo debe ser flexible teniendo en cuenta la disponibilidad de fármacos específicos, la distancia a un centro sanitario, etc. Actualmente, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de antifibrinolíticos en menores de 18 años<sup>12,13</sup> y andrógenos atenuados en adultos. En caso de no mejoría o efectos secundarios, se valora el cambio entre ellos o la administración de concentrado C1-INH.

Por último, en embarazo o lactancia<sup>1,7</sup>, se recomienda tratar el episodio agudo a demanda con concentrado C1-INH o la profilaxis a largo plazo con C1-INH en caso de AE recurrentes. La profilaxis con ácido tranexámico se relega si no hay disponibilidad del tratamiento de elección.

## Seguimiento

Se deben realizar controles<sup>7,11</sup> en la consulta inicial y de forma semestral, que incluyan un examen físico (signos de virilización, peso, presión sanguínea), hemograma y coagulación, un perfil básico hepático, renal y lipídico, análisis de orina y enzimas musculares (aldolasa, CPK).

En pacientes en tratamiento con antifibrinolíticos, se recomienda una revisión oftalmológica anual, y un estudio de hipercoagulabilidad en pacientes con historia familiar de trombofilia o enfermedad tromboembólica activa. Adicionalmente, en pacientes tratados con concentrado de C1-INH, se debe realizar de forma basal y anual una serología VHB, VHC, VIH y Parvovirus B19.

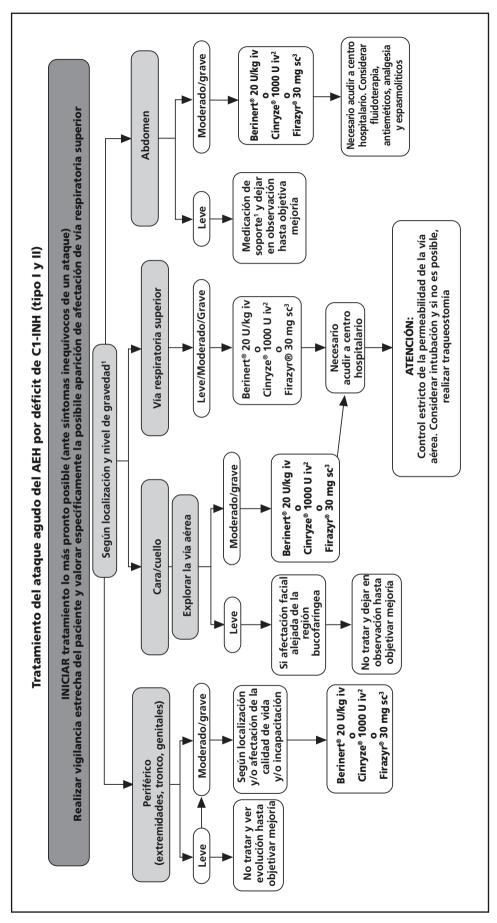
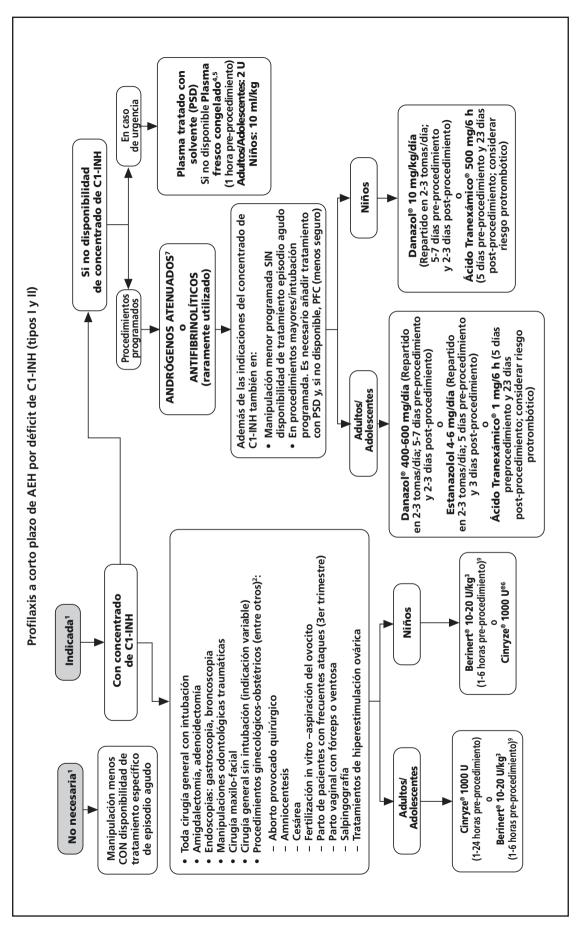


Figura 2. Tratamiento del ataque agudo del AEH por déficit de C1-INH (tippos I y II). AEH: Angioedema hereditario; DD: Diagnóstico diferencial; iv: intravenoso; PFC: Plasma fresco congelado; PSD: Plasma tratado con solvente/detergente; sc: subcutáneo. ¹Ver definiciones principales/generalidades. ²Uso fuera de Ficha Técnica en menores de 12 años. Ver Ficha Técnica Cinryze® disponible en URL http://www.ema.europa.eu/ ³Uso fuera de Ficha Técnica en meores de 18 años. Tener precaución en pacientes con ictus en las semanas anteriores o cardiopatía isquémica aguda de pecho inestable. Ver Ficha Técnica Firazyr® disponible en URL http://www.aemps.gob.es/ 4Uso fuera de Ficha Técnica. Ver Ficha Técnica Amchafibrin® disponible en URL http://aemps.gob.es/



http://www.ema.europa.eu 7Los andrógenos comparados con los antifibrinolíticos son más eficaces a corto plazo por lo que se emplean más frecuentemente. El tiempo de actuación 'Solo en caso de no disponible de C1-INH. <sup>s</sup>Caballero T, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management and Treatment of Angioedema Mediated by Bradkkinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;Vol.21(6):422-41. <sup>©</sup>Uso fuera de Ficha Técnica. Ver Ficha Técnica Cinryze<sup>®</sup> disponible en URL olasma tratado con solvente/detergente. TCE: traumatismo cráneo-encefálico. ¹Ver definiciones principales/generalidades. ²Caballero T et al. International consensus and practica 308-20. ³Uso fuera de Ficha Técnica. No aprobado a profilaxis a corto plazo. Dosis óptima no establecida. Ver Ficha Técnica Berinert® disponible en URL http://www.ema.europa.eu de 5 días. <sup>®</sup>Uso fuera de Ficha Técnica. Consultar Fichas Técnicas disponibles en URL http://www.aemps.gob.es/ ®Bowen et al. Allergy. Asthma & Clinical Immunology 2010;6:24. guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clim Immunol 2012 Feb; 129(2). Figura 3. Profilaxis a corto plazo de AEH por déficit de C1-INH (tipos I y II). AEH: angioedema hereditario; C1-INH: inhibidor de C1 esterasa; PFC: Plasma fresco congelado; PSD

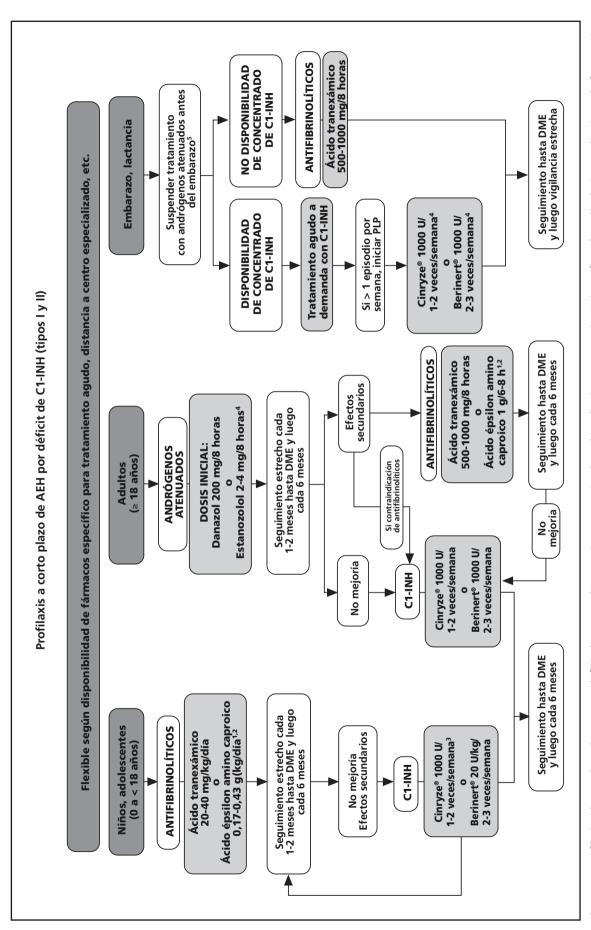


Figura 4. Profilaxis a largo plazo de AEH por déficit de C1-INH (tipo I y II). AEH: Angioedema hereditario; DME: Dosis mínima eficaz (aquella dosis que disminuye la frecuencia y número de ataques, sin necesidad de normalizar los niveles de C1-inhibidor); PLP: Profilaxis a largo plazo. NOTA: El tiempo de administración de cada uno de los fármacos se va Consultar en URL http://www.aemps.gob.es/. ³Uso fuera de Ficha Técnica en < 12 años. Ver Ficha Técnica Cinryze® disponible en URL http://www.ema.europa.eu. ⁴Uso fuera de Ficha Técnica. Consultar Fichas Técnicas disponibles en URL http://www.aemps.gob.es/ <sup>s</sup>Caballero T, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and ustando de forma individual según la evolución clínica, efectos secundarios, etc. ¹En pacientes con intolerancia a la lactosa. ²Fármaco actualmente no comercializado en España. obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunolo 2012 Feb. 129(2):306-20.

Por el riesgo de adenomas y adenocarcinoma hepático, en pacientes en tratamiento con andrógenos es aconsejable realizar un control del nivel de  $\alpha$ -fetoproteína y una ecografía abdominal de manera basal y, posteriormente, con periodicidad anual o semestral en función del tratamiento individualizado de cada paciente.

## **Conclusiones**

El angioedema hereditario es una entidad poco frecuente y potencialmente grave. Aunque la sintomatología puede ser similar a cuadros alérgicos y anafilácticos, su manejo es muy diferente. Debe considerarse la necesidad de tratamiento profiláctico a largo plazo ante el antecedente de episodio de angioedema grave o cuando los episodios se repitan frecuentemente.

La aplicación de un algoritmo de decisión sistemático, en el que en función de unas variables clínicas se seleccione la opción terapéutica más eficiente en cada momento, puede ser un instrumento de utilidad en el abordaje terapéutico.

## Conflicto de interés (o su inexistencia)

Los autores han participado como expertos en la elaboración del Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del Angioedema Hereditario esponsorizado por Viropharma.

# Ayudas o fuentes de financiación total o parcial

Viropharma ha realizado el soporte financiero de los medical writers.

### **Agradecimientos**

Agradecemos a Leticia Soriano Irigaray y a Francisco José Rodríguez Lucena su labor como medical writers en la elaboración de este artículo.

## **Bibliografía**

- Caballero T et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;129(2):308-20.
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004 Sep;114(3 Suppl):551-131.
- Caballero T, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin.
  Part I. Classification, Epidemiology, Pathophysiology, Genetics, Clinical Symptoms, and Diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;Vol.21(5):333-47.
- Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, et al. Type III hereditary angiooedema: clinical and biological features in a French cohort. Allergy 2010;65:1331-6.
- 5. Zuraw BL. Clinical practice: Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359:1027-36.
- Bowen T, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010;6:24.
- Caballero T, et al. Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;Vol. 21(6):422-41.
- Caballero T, López Serrano MC. Seminario angioedema por déficit de C1-inhibidor. Alergol Inmunol Clin. 2000;15(extr 12):148-59.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet 2000;356: 213-7.
- Pastó Cardona, et al. Profilaxis y tratamiento del angioedema hereditario y adquirido en el HUB; utilización del inhibidor de la C1esterasa. Farm Hosp 2003;27(6):346-352.
- Cicardi M. et al. On behalf of HAWK\* (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema due to hereditary C1- inhibitor deficiency. Consensus report of an International Working Group. Allergy 2012;67:147-57.
- 12. Calvo Gómez-Rodulfo A, et al. Angioedema hereditario en pediatría. Bol Pediatr 2009; 49:16-23.
- 13. García S, Rubio M. Decisiones en Urgencias Pediátricas. 1ª edición. Majadahonda: Ergón; 2010.





## **ARTÍCULOS ESPECIALES**

# Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España

M.ª P. Vicente Sánchez<sup>1</sup>, D. González Bermejo<sup>2</sup>, D. Macías Saint-Gerons<sup>2</sup> y C. de la Fuente Honrubia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I de Oncología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Madrid.

#### Resumen

Este artículo describe los procedimientos administrativos y requerimientos legales para llevar a cabo estudios observacionales con medicamentos de uso humano en España.

## Regulatory procedures of non-interventional post-authorization studies in Spain

#### Ahstract

This article describes the administrative and legal requirements to carry out non-interventional post-authorization studies in Spain.

#### **PALABRAS CLAVE**

Observacional; Normativa; Investigación

Farm Hosp. 2013;37(6):530-533

#### **KEYWORDS**

Non-interventional; Regulation; Research

Farm Hosp. 2013;37(6):530-533

La autorización de nuevos medicamentos se otorga en base a la evidencia que proporcionan estudios preclínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El ECA es el mejor diseño posible para demostrar la eficacia de una intervención<sup>1</sup>.

No obstante, los ECA no proporcionan suficiente información sobre otros aspectos, como las reacciones adversas menos frecuentes o las que aparecen a largo plazo. Por otra parte, aunque los ECA, están dotados de una gran validez interna, suelen excluir, por motivos éticos o metodológicos, algunos grupos de población como embarazadas, niños, ancianos, enfermos graves con pluripatología o polimedicados, que dificultan la generalización de los resultados a la población general<sup>2</sup>.

Por todo ello, una vez que se comercializa un medicamento, suelen ser necesarios estudios observacionales posautorización (EPA), que sirvan para la mejora del conocimiento disponible hasta ese momento.

Sin embargo, pese a la necesidad de información procedente de estudios observacionales posautorización, su realización se ha visto afectada por intereses espurios, que socavaron su valor científico, y los convirtieron durante años, en una herramienta más para la promoción de medicamentos, mediante la inducción a la prescripción<sup>3,4</sup>.

Estas malas prácticas, motivaron la regulación de los estudios posautorización en nuestro país, de modo que en la normativa del año 2002 se prohibió la realización

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.650

Correo electrónico: dgonzalezb@aemps.es (Diana González Bermejo).

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

de estudios observacionales con fines promocionales encubiertos. Para garantizarlo, se estableció la autorización previa de los estudios prospectivos por parte de las autoridades competentes. Este requisito se mantiene vigente en la normativa actual.

Por otra parte, la Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre<sup>5</sup>, establece en la actualidad las condiciones legales necesarias para el desarrollo de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. Además, existe otra normativa no específica de este tipo de estudios, que resulta aplicable para su puesta en marcha y desarrollo (Tabla 1).

Cabe destacar que en el ámbito hospitalario, es frecuente la realización de este tipo de estudios, sin embargo el desconocimiento de la normativa aplicable puede llevar a su incumplimiento. De manera resumida, el procedimiento normativo que aplica a estos estudios comprende tres fases: clasificación, autorización (si procede) y seguimiento.

## Clasificación

En primer lugar, los profesionales sanitarios deben conocer que se denomina estudio EPA a cualquier estu-

Normative/Cuies	Descripción brovo	
Normativa/Guías	Descripción breve	
Normativa estatal específica de EPA:  • Orden SAS/3470/20095	Desarrolla el capítulo V del Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Es la normativa central de EPA, en la que se recogen los procedimientos para poner en marcha este tipo de estudios. Abarca aspectos administrativos, éticos, metodológicos, de formato, etc.	
Normativa autonómica específica de EPA	Cada CCAA puede haber desarrollado en su ámbito una normativa específica sobre EPA, que se habrá de tener en cuenta para poner en marcha el EPA en cada comunidad autónoma. La información al respecto está disponible en la página web de la AEMPS (http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/ medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm)	
Normativa europea:  • Directiva 2010/84 <sup>6</sup> • Reglamento 1235/2010 <sup>7</sup> • Módulo VIII de las Normas de buena práctica en farmacovigilancia <sup>8</sup>	Desarrolla en el ámbito europeo las principales actuaciones en materia de EPA de las autoridades competentes de los Estados Miembros y compañías farmacéuticas que actúen como promotores de estos estudios. Aún pendiente de trasponer a nuestro ordenamiento jurídico	
Investigación biomédica/biobancos:  • Ley 14/2007 <sup>9</sup> • Real decreto 1716/2011 <sup>10</sup>	Principalmente resultan aplicables a EPA los aspectos relativos a análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos. A su vez se incluye la descripción de funciones y funcionamiento de los Comités de Ética de la Investigación (que sustituyen a los Comités Éticos de Investigación Clínica), que serán los responsables de la valoración de aspectos éticos de los EPA	
Protección de datos/autonomía del paciente:  • Ley Orgánica 15/1999¹¹  • Real Decreto 1720/2007¹²  • Ley 41/2002¹³	Aplicable a EPA en todos los aspectos relativos a manejo de datos personales y obtención de consentimiento informado de los participantes	
Aspectos éticos:  • Declaración de Helsinki <sup>14</sup> • Convenio de Oviedo <sup>15</sup> • Guías internacionales para revisión ética de estudios epidemiológicos <sup>16</sup>	A tener en cuenta para desarrollar los aspectos éticos del EPA y su descripción en el protocolo	
Guías para el desarrollo de los EPA:  • Buenas prácticas de farmacoepidemiología, de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE) <sup>17</sup>	Aunque no son de obligado cumplimiento, la aplicación de estas guías aporta calidad al desarrollo del EPA, y por tanto, a los resultados obtenidos	

dio clínico o epidemiológico que se realiza durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que los medicamentos sean el factor de exposición fundamental investigado. Los medicamentos se deben prescribir de manera habitual, la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica no debe estar decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que estará determinada por la práctica clínica habitual, y la decisión de incluir al paciente en el estudio debe estar claramente disociada de la decisión de prescribir un medicamento determinado<sup>1</sup>. Conviene subrayar que la condición más importante para considerar un estudio como observacional es que la decisión de instaurar el tratamiento no se decida por el protocolo del estudio y por tanto exista una disociación clara entre la inclusión del paciente en el estudio y la prescripción del medicamento<sup>18</sup>. El cumplimiento de esta condición no sólo garantiza el carácter observacional del estudio, sino que impide la realización de estudios con fines promocionales que pudieran inducir a la prescripción.

Los estudios posautorización pueden presentar distintos objetivos como determinar la efectividad de los fármacos en condiciones de la práctica clínica habitual, estudiar los factores modificadores de la efectividad, identificar y cuantificar los efectos adversos, obtener nueva información sobre los patrones de utilización de los medicamentos, evaluar su eficiencia mediante la realización de estudios farmacoeconómicos o conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva del paciente<sup>4</sup>.

Por tanto, todos los estudios clínicos o epidemiológicos no aleatorizados que se realicen en seres humanos o con sus registros médicos y que recojan información sobre medicamentos, deben solicitar la clasificación a la AEMPS. En un plazo máximo de 30 días, el protocolo será clasificado en una de las posibles categorías que se indican a continuación y se le comunicará al promotor la vía administrativa que debe seguir para llevar a cabo el estudio:

- Estudios observacionales que requieren una autorización adicional.
  - EPA ligado a la autorización del medicamento (EPA-LA). La realización del estudio es una condición establecida en el momento de la autorización, o bien constituye una exigencia de la autoridad competente o forma parte de un plan de gestión de riesgos. Este tipo de estudios deberán solicitar la autorización a la AEMPS para su realización, independientemente de la CCAA en la que se pretenda llevar a cabo.
  - EPA de seguimiento prospectivo que sea promovido por las Administraciones Sanitarias o sea financiado con fondos públicos (EPA-AS). Estos estudios deben solicitar la autorización a

- la AEMPS y serán evaluados por el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (CEPA, integrado por representantes de AEMPS y CCAA).
- EPA de seguimiento prospectivo que no esté incluido en las categorías anteriores (EPA-SP). El promotor deberá presentar una solicitud de autorización en cada CCAA que deseé realizar el estudio.
- 2) Estudios observacionales que no requieren autorización adicional.
  - EPA con otros diseños diferentes al seguimiento prospectivo (EPA-OD), que no son EPA-LA. Se engloban aquí los estudios de casos y controles, los transversales o las cohortes retrospectivas. Aunque no requieren autorización previa para su realización, se debe remitir la documentación pertinente a la AEMPS para que se proceda al registro del estudio y se informe a las CCAA.
  - Estudios observacionales no posautorización (No-EPA), son aquellos que, aún recogiendo información de medicamentos, no se considera que éstos sean un factor de exposición fundamental investigado.

# Autorización

Todos los estudios, con independencia de su clasificación, deben presentarse a un CEI (Comité de Ética de la Investigación) acreditado en España y obtener su dictamen favorable antes del inicio del mismo. Como se ha mencionado antes, los estudios clasificados como EPALA, EPA-AS o EPA-SP además deberán obtener autorización de la AEMPS o las CCAA, según corresponda.

# Seguimiento

El promotor de los EPA de seguimiento prospectivo debe enviar informes de seguimiento anuales a la AEMPS y CCAA/CEI implicados, así como notificar las sospechas de reacciones adversas graves de los medicamentos que sean objeto de estudio 19. Para todos los EPA, el promotor del estudio debe enviar a la AEMPS y CCAA/CEI implicados un informe final.

En conclusión, la regulación de 2002 supuso una mejora en la calidad de los aspectos metodológicos y éticos de los EPA realizados en nuestro país<sup>20</sup>, por ello los farmacéuticos hospitalarios, como promotores, o investigadores de estudios posautorización, deben conocer la normativa aplicable a los EPA, con el fin de ajustarse a la legalidad, mejorar la calidad metodológica y ética de los estudios que realizan y de esta manera, contribuir al aumento del rigor científico de estas investigaciones.

# Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

# **Financiación**

Ninguna.

Los autores declaran no haber publicado previamente el trabajo, ni se encuentra en proceso de revisión de otra revista.

# **Bibliografía**

- Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ley 29/2006 de 26 de julio. Boletín Oficial del Estado, nº 178 (27 de julio de 2006).
- 2. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:86-92.
- Gale E. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? BMJ 2012;344:e3974.
- Yudkin JS. Post-marketing observational trials and catastrophic health expenditure. BMJ 2012;344:e3987.
- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 310, (25 de diciembre de 2009).
- 6. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010, que modifica en los que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea nº348 (31 de octubre de 2010).
- 7. Reglamento 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) n o 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) n o 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada. Diario oficial de la Unión Europea, nº 348 (31 de diciembre de 2010).
- 8. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Module VIII Post-authorisation safety studies. [consultado el 6 de mayo de

- 2013] Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp? curl = pages/regulation/document\_listing/document\_listing\_000345.jsp.
- 9. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado nº 159 (4 de julio de 2009).
- 10. Real decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del registro nacional de biobancos. Boletín Oficial del Estado nº 290 (2 de diciembre de 2011).
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado nº 298 (14 de diciembre de 1999).
- 12. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado nº 17 (19 de enero de 2008).
- 13. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado nº 274 (15 de noviembre de 2002).
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos. Última revisión octubre 2008
- Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el l4 de abril de 1997. BOE nº 251 (20 de octubre de 1999).
- Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS 2009): International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. Geneva, CIOMS.
- International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17:200-8.
- European Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Considerations on the definition of non-interventional trials under the current legislative framework («clinical trials directive» 2001/20/EC) [consultado el 6 de mayo de 2013] Disponible en: http://www.encepp.eu/publications/documents/ENCe-PPinterpretationofnoninterventionalstudies.pdf
- 19. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Preguntas y Respuestas sobre la Legislación Europea de Farmacovigilancia: Directiva 2010/84/UE, Reglamento (UE) No.1235/2010 y Reglamento de Ejecución de la CE 520/2012 [consultado el 6 de mayo de 2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/FV-Humana/Faqs-FV-HUM/home.htm
- De la Fuente C, Macías D, Vargas Castrillón E, de Abajo FJ. Noninterventional post-authorisation Studies in Spain: Impacto f the 2002 regulation. Med Clin. (Barc). 2010;135(9):423-7.





# **REVISIONES**

# Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por *Staphylococcus aureus*

J. M.ª Gutiérrez Urbón<sup>1</sup>, P. Linares Mondéjar<sup>2</sup> y I. Martin Herranz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Unidad de Infecciosos. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña.

#### Resumen

Daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico cuya dosis autorizada es de 4 a 6 mg/Kg/día. Actualmente se debate la utilización de dosis mayores de daptomicina, en un rango de 8 a 12 mg/Kg/día, para el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*, justificado por su acción concentración dependiente y su perfil de tolerancia y seguridad, pero los estudios disponibles no son concluyentes.

Se realiza una estratificación, por grupos de pacientes, de la recomendación de utilizar dosis superiores a 6 mg/Kg/día en función de los parámetros pk/pd predictores de eficacia y seguridad.

Se concluye que dosis de 8 a 12 mg/Kg/día pueden ser beneficiosas en pacientes con sepsis grave, pacientes con hipoalbuminemia y en infecciones que conlleven una carga bacteriana potencialmente elevada o en las que se produzca un secuestro bacteriano. Sin embargo no es adecuado sobrepasar la dosis de 6 mg/Kg/día en pacientes con obesidad y/o con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

#### PALABRAS CLAVE

Daptomicina; Dosis altas; SARM; Farmacocinética; Farmacodinámica

Farm Hosp. 2013;37(6):534-538

Daptomycin dosing greater than 6 mg/kg/day depending on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters infections by *Staphylococcus aureus* 

#### **Abstract**

Daptomycin is a cyclic lipopeptide antibiotic whose approved dose is 4 to 6 mg/kg/day. Today it is a matter of controversy the use of higher doses of daptomycin in a range of 8-12 mg/kg/day, for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections, justified by its concentration-dependent action and its tolerability and safety profile, but the available studies are inconclusive. Stratification is performed by groups of patients, on the recommendation of using doses above 6 mg/kg/day based on the PK/PD parameters predictive of efficacy and safety.

We conclude that doses of 8-12 mg/kg/day may be beneficial in patients with severe sepsis, patients with hypoalbuminemia and infections involving potentially high bacterial load or where there is a bacterial kidnapping. However it is not suitable exceed the dose of 6 mg/kg/day in patients with obesity and/or creatinine clearance less than 50 ml/min.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.742

#### **KEYWORDS**

Daptomycin; High dose; MRSA; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics

Farm Hosp. 2013;37(6):534-538

Correo electrónico: Jose.Gutierrez.Urbon@sergas.es (José Mª Gutiérrez Urbón).

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

# Introducción

Daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico que tiene acción bactericida concentración dependiente al insertarse, en presencia de iones Ca<sup>++</sup>, en la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas en fase de crecimiento y estacionario, causando su despolarización y bloqueando la síntesis proteica y de ácidos nucleicos.

Su espectro de actividad engloba la práctica totalidad de las bacterias grampositivas, tanto aerobios (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* sp., *Bacillus* sp., *Listeria* spp., *Corynebacterium* spp) como anaerobios (*Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. y *Propionibacterium* spp.), incluyendo cepas resistentes a penicilinas, aminoglucósidos y glucopéptidos<sup>1,2</sup>.

Daptomicina está autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en las infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), en la endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*, y en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o IPPBc<sup>3</sup>.

La dosis autorizada es de 4 mg/kg en dosis única diaria en IPPBc sin bacteriemia y de 6 mg/kg en dosis única diaria en EID e IPPBc asociadas a bacteriemia. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min se mantiene la misma dosis prolongando el intervalo posológico a 48 horas<sup>3</sup>.

Sin embargo es un tema de debate la utilización de dosis mayores de daptomicina, en un rango de 8 a 12 mg/kg/día.

La justificación de la utilización de dosis altas (≥8 mg/kg/día) de daptomicina se basa en su acción concentración dependiente, en la consecución, en modelos experimentales *in vitro* que simulan una endocarditis por SARM, de una acción bactericida más rápida⁴ y una prevención de la selección de mutantes menos sensibles⁵ respecto a dosis menores, y en el perfil de tolerancia y seguridad en voluntarios sanos que recibieron una dosis diaria de hasta 12 mg/kg durante 14 días⁶.

Los estudios que describen la utilización de dosis altas de daptomicina son series de casos, estudios no controlados y estudios observacionales que muestran un perfil de seguridad similar a los que emplean dosis autorizadas y datos de eficacia prometedores<sup>7-13</sup>. Las Guías de Práctica Clínica contemplan estas dosis en bacteriemia persistente o complicada por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) e infecciones por SARM con CMI >1 mg/L a vancomicina, aunque otorgan niveles de evidencia y grados de recomendación menores<sup>14-16</sup>. Un reciente documento de consenso recomienda utilizar dosis entre 8 y 10 mg/kg/día para el tratamiento de endocarditis e infecciones sobre prótesis articular o material de osteosíntesis por *S. aureus*, sepsis grave y otras situaciones que cursen con un aumento del volumen de distribución<sup>17</sup>.

De hecho estas dosis se utilizan en la «vida real» como recoge el estudio pos-autorización EU-CORE, en cuyo regis-

tro de más de 3.700 pacientes hasta junio de 2011, incluye a 230 en los que se utilizó una dosis ≥8 mg/kg/día durante al menos 2 semanas, con una tasa de respuesta clínica superior que la media global del registro (88% frente a 80,2%) y un perfil de tolerancia y seguridad comparable<sup>13</sup>.

En el siguiente documento se va a profundizar en el análisis de la farmacocinética (pk) y farmacodinamia (pd) de daptomicina para realizar una estratificación, por grupos de pacientes, de la recomendación de utilizar dosis superiores a 6 mg/kg/día, en función de los parámetros pk/pd predictores de eficacia y seguridad, para el tratamiento de infecciones producidas por *S. aureus*.

# Farmacocinética y eficacia

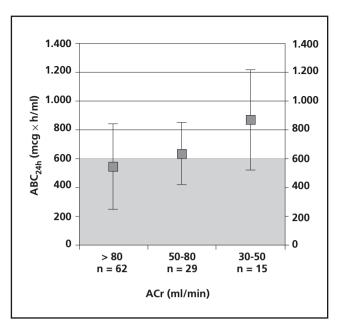
La farmacocinética de daptomicina muestra un comportamiento lineal en un rango de dosis de 6 a 12 mg/kg<sup>6</sup>. No se producen mecanismos de saturación en la distribución y eliminación del fármaco y las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) y el área bajo la curva de 24 horas ( $ABC_{24h}$ ) son predecibles a una dosis dada.

La curvas de letalidad en modelos *in vivo* establecen que el parámetro pk/pd que mejor se correlaciona con la actividad bactericida para *S. aureus* es el cociente entre el ABC<sub>24h</sub> y la concentración mínima inhibitoria (ABC<sub>24h</sub>/CMI), siendo 600 el valor del punto de inflexión<sup>18</sup>. Como el punto de corte de susceptibilidad de daptomicina para *S. aureus* es 1 mg/L<sup>19</sup> el ABC<sub>24h</sub> coincide con el valor ABC<sub>24h</sub>/CMI.

En voluntarios sanos el valor medio de  $ABC_{24h}$  con una dosis de 6 mg/kg/día es de 729,8 mcg × h/ml (coeficiente de variación de 32,2%)<sup>6</sup>. En pacientes con bacteriemia y endocarditis por *S. aureus* el valor medio  $\pm$  desviación estándar del  $ABC_{24h}$  en los sujetos con aclaramiento de creatinina (ACr) superior a 80 ml/min y entre 50 y 80 ml/min es de 545  $\pm$  296 y 637  $\pm$  215 mcg × h/ml respectivamente<sup>20</sup>. Por tanto una proporción importante de esta población no alcanza el parámetro predictor de eficacia de  $ABC_{24h}$ /CMI > 600 (Figura 1).

En un estudio en el que se monitorizaron las concentraciones plasmáticas de daptomicina en 24 pacientes que recibieron una dosis de 6 mg/kg/día, el valor medio  $\pm$  desviación estándar del ABC<sub>24h</sub>/CMI fue de 692  $\pm$  210, significativamente inferior al que se obtuvo en 11 pacientes que recibieron una dosis de 8 mg/Kg/día, ABC<sub>24h</sub>/CMI = 903  $\pm$  280 (p = 0,01)<sup>21</sup>. En este estudio 4 pacientes murieron (2 que recibieron 6 mg/kg/día y 2 que recibieron 8 mg/kg/día) todos con un ABC<sub>24h</sub>/CMI < 666. La infección adquirida en UCI, la hipoalbuminemia y la consecución de un ABC<sub>24h</sub>/CMI < 666 fueron factores independientes asociados a mortalidad.

La consecución de concentraciones subóptimas de daptomicina puede agudizarse en pacientes con sepsis grave/shock séptico donde se produce un incremento del agua extracelular y del volumen de distribución que disminuyen el  ${\sf ABC}_{\sf 24h}$  del antibiótico. También en pacientes



**Figura 1.** Relación entre el aclaramiento de creatinina (ACr) y el área bajo la curva de 24 h (ABC<sub>24h</sub>) de daptomicina (dosis 6 mg/kg/día) expresado como valor medio (cuadrado negro) y valor máximo y mínimo de la desviación estándar. El área no sombreada expresa el umbral predictor de eficacia para infección por S. aureus con CMI = 1 mg/L. (ABC >600 mcg  $\times$  h/ml). Datos extraidos de cita<sup>20</sup>.

con hipoalbuminemia se produce un descenso del ABC<sub>24h</sub> al existir un mayor Vd y ACr consecuencia del desplazamiento de la extensa pero lábil unión de daptomicina a proteínas plasmáticas hacia una mayor fracción de fármaco libre.

Otras variables pueden afectar a la disposición y actividad del antibiótico en el lugar de acción como la formación de biopelículas que actúa como una barrera de difusión que dificulta la penetración del antibiótico<sup>22</sup> y el tamaño del inóculo elevado que puede incrementar la CMI del antibacteriano<sup>23,24</sup>.

Estas situaciones que propician un descenso de la exposición de daptomicina (rápida eliminación renal, reducción del ABC<sub>24h</sub>, dificultades de acceso en el foco infeccioso) son las que se beneficiarán de forzar la dosis hasta donde podamos asegurar al máximo la eficacia del antibiótico si no existe riesgo de la seguridad.

El efecto contrario se produce en pacientes con sobrepeso y obesidad (índice de masa corporal entre 25 y 39,9 kg/m²). En estos pacientes la administración de daptomicina en dosis ajustada al peso corporal real origina una ABC<sub>24h</sub> superior en un 30% al de la población sin sobrepeso<sup>25</sup>. Este porcentaje supera el 60% en casos de obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o mayor a 40 kg/m²)²6. La ficha técnica de daptomicina no recomienda ningún ajuste posológico en base a la obesidad³, pero hay que asumir una mayor exposición de daptomicina en relación a personas no obesas, por tanto no parece aconsejable un incremento adicional por la utilización de dosis superiores a la autorizada. Un estudio describe una posible relación entre la obesidad y el aumento de creatinina fosfoquinasa (CPK) en pacientes tratados durante al menos 14 días con dosis mayores a 6 mg/kg/día de daptomicina<sup>9</sup>.

# Farmacocinética y seguridad

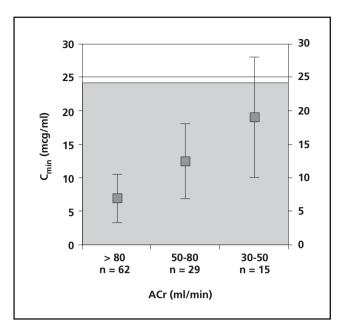
El efecto adverso más significativo de daptomicina es el incremento de los niveles de CPK en el plasma, que puede estar asociado a síntomas musculares. Se ha observado una relación significativa entre la elevación de CPK y la concentración mínima plasmática (C<sub>mín</sub>) de daptomicina, de forma que la probabilidad de elevación de CPK con una  $C_{min} \ge 24,3 \text{ mg/L y} < 24,3 \text{ mg/L fue de } 0,5 \text{ y}$ 0,029 respectivamente (p = 0,002)<sup>27</sup>. En el estudio pivotal de sepsis y endocarditis por S. aureus con dosis de 6 mg/ kg/día se produjo un aumento significativo de CPK en el 6,7% de los pacientes<sup>28</sup>. Una estimación mediante farmacocinética poblacional predice una tasa de elevación de CPK y toxicidad muscular asociada del 3,7 y el 1,2%, respectivamente, para dosis de 4 mg/kg/día y del 19,5 y el 6,5%, respectivamente, para dosis de 12 mg/kg/día<sup>27</sup>. Sin embargo, en los estudios clínicos con dosis altas de daptomicina no se observan estas elevaciones tan significativas de CPK<sup>6,7,9-12</sup>.

Daptomicina se elimina fundamentalmente por vía renal y en pacientes con deterioro de la función renal se produce una disminución del ACr y por tanto un incremento de la  $C_{\min}$  de daptomicina.

En los pacientes con bacteriemia y endocarditis por *S. aureus* que reciben 6 mg/Kg/día de daptomicina los valores medios y desviaciones estándar de  $C_{\min}$  en el estado de equilibrio por intervalos de ACr son:  $6.9 \pm 3.5$  mcg/ml para un ACr >80 ml/min,  $12.4 \pm 5.6$  mcg/ml para un ACr entre 50 y 80 ml/min y  $19.0 \pm 9.0$  mcg/ml para un ACr entre 30 y 50 ml/min y  $19.0 \pm 9.0$  mcg/ml para un ACr entre 30 y 50 ml/min o tenemos margen de incremento de dosis sin sobrepasar la  $C_{\min}$  asociada a elevación de CPK (Figura 2). En este estudio sólo 2 pacientes tenían un ACr inferior a 30 ml/min, pero en este grupo de pacientes la recomendación es administrar 6 mg/kg y prolongar el intervalo posológico a 48 horas.

El informe EPAR de autorización de daptomicina por la EMA expone que en los pacientes con un ACr entre 30 y 50 ml/min la exposición a daptomicina con una dosis de 6 mg/kg/día es similar a la que se obtendría con una dosis de 8-12 mg/kg/día en pacientes con función renal normal. En la discusión del informe se consideró en estos pacientes una reducción de dosis a 4 mg/kg/día que finalmente se desestimó porque podría ser insuficiente en bacteriemia por SARM<sup>20</sup>. Esto supone un reconocimiento tácito de que dosis superiores a 6 mg/kg/día no deben ser utilizadas en pacientes con ACr inferior a 50 ml/min.

Otro de los aspectos relacionados con la seguridad es la publicación de casos de neumonía eosinofílica asocia-



**Figura 2.** Relación entre el aclaramiento de creatinina (ACr) y la concentración mínima plasmática ( $C_{min}$ ) de daptomicina (dosis 6 mg/kg/día) expresado como valor medio (cuadrado negro) y valor máximo y mínimo de la desviación estándar. El área no sombreada expresa el umbral predictor de elevación de cretinina fosfoguinasa (CPK). Datos extraidos de cita<sup>20</sup>.

dos a la administración de daptomicina<sup>29,30</sup>. La mayoría de los casos se produjeron después de más de dos semanas de tratamiento y mejoraron cuando se interrumpió, pero recurren cuando se someten a re-exposición del fármaco. Se desconoce si está relacionado con dosis altas. En los 7 casos probados notificados a la FDA hasta diciembre de 2010 el rango de dosis utilizadas fue de 4,4 a 8 mg/Kg/día<sup>31</sup>.

# **Conclusiones**

Es probable que dosis superiores a la autorizada (en un rango de 8 a 12 mg/kg/día) produzcan beneficio en pacientes con sepsis grave y shock séptico y pacientes con déficit de albúmina, así como en infecciones que conlleven una carga bacteriana potencialmente elevada o en las que se produzca un secuestro bacteriano (ej. endocarditis, osteomielitis, infecciones asociadas a material protésico...).

Sin embargo no sería adecuado sobrepasar la dosis de 6 mg/kg/día de peso real en pacientes con obesidad (IMC >30 kg/m²) y/o cuando existe un deterioro de la función renal (ACr en orina recogida en 24 horas o filtrado glomerular estimado según la ecuación MDRD-4 inferior a 50 ml/min) porque estos pacientes ya presentan una exposición mayor a daptomicina respecto a población no obesa o con función renal normal.

Son necesarios estudios clínicos bien diseñados metodológicamente que evalúen la eficacia y seguridad de daptomicina utilizada en dosis superiores a 6 mg/kg/día. Hay un ensayo clínico en marcha —NCT01287832— que compara vancomicina frente a daptomicina a dosis de 8 mg/kg/día en pacientes con bacteriemia por SARM con CMI>1 mg/L a vancomicina (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01287832).

# **Bibliografía**

- 1. Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms. J Antimicrob Chemother. 2004;53(4):669-74.
- Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin- dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 gram-positive anaerobic and 31 Corynebacterium clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(1):337-41.
- 3. Cubicin: EPAR-Product Information. European Medicines Agency. 2012.
- 4. Rose WE, Rybak MJ, Kaatz GW. Evaluation of daptomycin treatment of Staphylococcus aureus bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. J Antimicrob Chemother. 2007;60(2):334-40.
- Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against Staphylococcus aureus isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52 (9):3061-7.
- Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(10):3245-9.
- Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study. Pharmacotherapy. 2011;31(6):527-36.
- 8. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2012;54 (3):347-54.
- 9. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. Clin Infect Dis. 2009;49(2):177-80.
- Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (> or = 8 mg/kg) daptomycin therapy. Ann Pharmacother. 2009;43(7):1211-9.
- Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, Ansaldi F, de Florentiis D, Viscoli C. High-dose daptomycin in documented Staphylococcus aureus infections. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(5):459-61.
- 12. Parra-Ruiz J, Peña-Monje A, Tomás-Jiménez C, Pomares-Mora J, Hernández-Quero J. [Efficacy and safety of high dose (≥8 mg/kg/day) daptomycin]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(6):425-7.
- 13. Utili R TU, Gaugalianos-Kakolyris P, Nacinovich F, Floriot C, Almirante Gragera B, et al. Safety of high-dose long-term daptomycin treatment (≥8 mg/Kg/day) over more than 2 or 4 weeks) in the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE<sup>SM</sup>). [Abstract] In 22<sup>nd</sup> European Congress of ESCMID. London 31 March 3 April 2012.
- 14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011;52(3): e18-55.
- 15. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. [Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistent Staphylococcus aureus.

- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(2):105-15.
- Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious meticillin-resistant Staphylococcus aureus infections: what are the limits? Int J Antimicrob Agents. 2011;37(3):202-9.
- Mensa J, Soriano A, LLinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por S. aureus. Rev Esp Quimiother. 2013;26(Suppl.1):1-84.
- Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(1):63-8.
- The European Committee on Antimicrobial Suscetibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone dimeters. Version 3.1,2013. URL: http://www.eucast.org. 2013.
- 20. Cubicin-H-C-637-II-05: EPAR-Scientific-Discussion-Variation. European Medicines Agency. 2007.
- Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettorre G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? J Infect Chemother. 2013.
- Smith K, Pérez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of meticillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. Int J Antimicrob Agents. 2009;33(4):374-8.
- LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum Staphylococcus aureus on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(12):4665-72.

- 24. Michiels MJ, Bergeron MG. Differential increased survival of staphylococci and limited ultrastructural changes in the core of infected fibrin clots after daptomycin administration. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40(1):203-11.
- 25. Dvorchik BH, Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. J Clin Pharmacol. 2005;45(1):48-56.
- Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51 (8):2741-7
- 27. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. Clin Infect Dis. 2010;50(12):1568-74.
- Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2006;355(7):653-65.
- 29. Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Loverdos D, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Eosinophilic pneumonia associated with daptomycin: a case report and a review of the literature. J Med Case Rep. 2011;5:13.
- 30. Miller BA, Gray A, Leblanc TW, Sexton DJ, Martin AR, Slama TG. Acute eosinophilic pneumonia secondary to daptomycin: a report of three cases. Clin Infect Dis. 2010;50(11):e63-8.
- 31. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Tonning JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. Drug Saf. 2012;35(6):447-57.





#### **REVISIONES**

# Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada

D. Franco<sup>1,4</sup>, Y. Henao<sup>1</sup>, M. Monsalve<sup>1,4</sup>, F. Gutiérrez<sup>1,2,3</sup>, J. Hincapie<sup>1,2</sup> y P. Amariles<sup>1,2,4</sup>

¹Grupo de investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia. ²Departamento de Farmacia. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia. ³Programa de Atención Farmacéutica. Humax Pharmaceutical. Medellín. Colombia. ⁴Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Granada. España.

#### Resumen

camentosas de los hipolipemiantes y valorar su relevancia clínica. *Método:* Revisión estructurada de interacciones medicamentosas con hipolipemiantes en humanos, en PubMed/Medline de artículos publicados sin restricción de idioma, con acceso a texto completo hasta junio 30 de 2012. La búsqueda se realizó con los siguientes terminos Mesh: Drug Interaccions, Lipid Regulating Agents, Herb-Drug Interaccions.

Objetivo: Realizar una revisión estructurada sobre interacciones medi-

junio 30 de 2012. La búsqueda se realizó con los siguientes terminos Mesh: Drug Interactions, Lipid Regulating Agents, Herb-Drug Interactions, Food-Drug Interactions y Hypolipidemic Agents (Pharmacological Action). La información se complementó con artículos considerados importantes. Por último, se utilizó un método para evaluar la relevancia clínica de la interacción, basado en la probabilidad de ocurrencia y en la gravedad del efecto de la interacción.

Resultados: Se obtuvieron 849 publicaciones, de las cuales se seleccionaron 243 referencias, en las los que se identificaron 189 interacciones. De ellas 33 fueron valoradas como de riesgo muy alto (nivel 1) y 42 de riesgo alto (nivel 2), asociadas fundamentalmente al aumento del riesgo de rabdomiólisis. La inhibición enzimática de la CYP450 fue el mecanismo más común de las interacciones.

Conclusiones. En los pacientes en tratamiento con hipolipemiantes, de las interacciones identificadas 60,3% (128/189) son clínicamente relevantes (riesgo muy alto o alto), asociadas principalmente a la aparición de rabdomiólisis. La mayoría de dichas interacciones son atribuidas al uso simultáneo de reconocidos inhibidores de la CYP3A4. Por ello, las estatinas metabolizadas por la CYP3A4 (simvastatina, lovastatina y atorvastatina) son las que más interacciones de relevancia clínica presentan.

### PALABRAS CLAVE

Interacciones medicamentosas; Rabdomiólisis; Hipolipemiantes

Farm Hosp. 2013;37(6):539-557

\* Autor para correspondencia. Correo electrónico: pamaris@farmacia.udea.edu.co (Pedro Amariles). Hypolipidemic agents drug interactions: Approach to establish and assess its clinical significance. Structured review

#### Abstract

*Objective:* To carry out a structures review of drug interactions of hypolipidemic drugs and to assess their clinical relevance.

Method: Structured review of drug interactions of hypolipidemic drugs in humans through PubMed/Medline of published articles, without language restrictions and with full text access until June 30<sup>th</sup> of 2012. The following Mesh terms were used: Drug Interactions, Lipid Regulating Agents, Herb-Drug Interactions, Food-Drug Interactions y Hypolipidemic Agents (Pharmacological Action). The information was completed with those articles considered to be relevant. Finally, a method was used to assess the clinical relevance of the interaction, based on the likelihood of occurrence and the severity of the effect of the interaction.

Results: 849 publications were gathered, of which 243 references were selected, among which 189 interactions were identified. Thirty-three of them were considered of very high risk (level 1) and 42 of high risk (level 2), basically associated to increased risk for rhabdomyolisis. Enzymatic inhibition of CYP450 was the most common mechanism for these interactions. Conclusions: Of the interactions identified in patients on hypolipidemic drugs, 60.3% (128/189) are clinically relevant (very high or high risk), mainly associated to the occurrence of rhabdomyolisis. Most of these interactions are attributed to simultaneous use of CYP3A4 inhibitors. Therefore, statins metabolized through CYP3A4 (simvastatin, lovastatin and atorvastatin) are the ones with the highest number of clinically relevant interactions.

#### KEYWORDS

Drug interactions; Rhabdomyolisis; Hypolipidemic drugs

DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.1077

Farm Hosp. 2013;37(6):539-557

# Introducción

Los inhibidores de la 3-Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa, los fibratos y las resinas de intercambio iónico, hacen parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de las dislipidemias. Estos medicamentos han demostrado ser efectivos, bien tolerados y de gran impacto en la reducción del riesgo y las enfermedades cardiovasculares. Además, presentan efectos pleiotrópicos como: mejoramiento de la disfunción endotelial, inhibición de la inflamación vascular, de la trombosis y del estrés oxidativo<sup>1</sup>. Sin embargo, varios de estos fármacos poseen un perfil de interacciones medicamentosas asociados a problemas de efectividad o seguridad de la farmacoterapia. Existen estudios clínicos y reportes de casos que confirman estas interacciones y señalan los mecanismos por los cuales se presentan<sup>2</sup>. En este contexto, en 2001, la FDA retiró del mercado la cerivastatina, debido a 52 muertes atribuidas a rabdomiólisis en los Estados Unidos, de ellas, más de la mitad asociadas a la combinación de cerivastatina con gemfibrozilo<sup>3</sup>. La progresión de miopatía a rabdomiólosis puede ser evitada con un diagnóstico temprano y el tratamiento de la elevación de la creatinguinasa (CK), básicamente con la suspensión de los medicamentos responsables del efecto y una adecuada hidratación. Adicionalmente, existen factores de riesgo que facilitan el desarrollo de rabdomiólosis tales como: edad mayor a 65 años, hipotiroidismo, alcoholismo, enfermedad renal, deshidratación severa, uso de medicamentos miotóxicos y polimedicación<sup>4,5</sup>.

Por tanto, la identificación prevención y manejo de las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes se considera un aspecto clave en la consecución de los objetivos terapéuticos en pacientes en tratamiento con hipolipemiantes<sup>6</sup>. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión estructurada sobre interacciones medicamentosas de los hipolipemiantes y establecer su relevancia clínica, acorde con la probabilidad de ocurrencia y la gravedad del efecto de la interacción.

# Metodología

Se realizó una búsqueda sobre interacciones medicamentosas con hipolipemiantes en humanos, en Pub-Med/Medline de artículos publicados sin restricción de idioma, con acceso a texto completo hasta junio 30 del 2012. La búsqueda se realizó con los siguientes términos MESH: Drug Interactions, Herb-Drug Interactions, Food-Drug Interactions, Lipid Regulating Agents y Hypolipidemic Agents (Pharmacological Action). Los criterios de inclusión fueron: 1) contener en el título o resumen información de interacciones de los hipolipemiantes, con medicamentos, alimentos, pruebas de laboratorio, nutrientes o procesos fisiopatológicos; 2) disponibilidad de acceso al texto completo o, que en su defecto, el resumen incluyera información suficiente (cambios farmaco-

cinéticos derivados de la interacción, desenlace clínico o evaluación de la causalidad en reportes de caso). Por su parte, los criterios de exclusión fueron: 1) artículos sin ninguna relación con los objetivos de búsqueda y de la revisión; 2) artículos con información limitada para evaluar relevancia clínica de la interacción; 3) artículos relacionados con la interacción con cerivastatina (retirada del mercado en el 2001) y 4) artículos sin acceso a texto completo y resumen con información limitada para definir la relevancia clínica de la interacción.

La valoración de la relevancia clínica de las interacciones identificadas se basó en la combinación de la gravedad del efecto de la interacción con la probabilidad de ocurrencia, según el método propuesto por Amariles et al.<sup>6,7</sup>, tal como se especifica a continuación:

# Gravedad de la interacción

- Grave. La interacción puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que a juicio médico puedan comprometer la integridad del paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.
- 2. Moderada. La interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos, o bien la prolongación de la hospitalización del paciente.
- 3. Leve. La interacción no causa daño al paciente. La consecuencia del resultado negativo de la medicación no requiere la modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos ni prolonga la hospitalización del paciente.

# Probabilidad de aparición de la interacción

Por su parte, la probabilidad de aparición de la interacción se establece en 3 categorías: definida, probable o posible a partir del tipo de estudio que ha documentado la interacción y que ha sido publicado en revistas con revisión previa e indexada en bases de datos:

1. *Definida*: interacción documentada en metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.

- 2. *Probable*: interacción documentada en estudios analíticos o por la descripción de 3 o más casos.
- 3. *Posible*: interacción documentada por la descripción de menos de 3 casos o por recomendaciones de grupos de expertos.

A partir de las combinaciones posibles de gravedad y probabilidad de aparición, las interacciones pueden agruparse en 4 categorías:

- Nivel 1: Riesgo muy alto (resultante de la combinación grave y definida, o grave y probable. En este caso el uso simultáneo de los medicamentos se considera absolutamente contraindicado).
- Nivel 2: Riesgo alto (resultante de la combinación grave y posible, moderada y definida o moderada y probable. El uso simultáneo requiere ajustes en la dosificación y valoración clínica permanente de forma cuantitativa la efectividad y seguridad de la combinación de los fármacos interactuantes).
- Nivel 3: Riesgo Medio (resultante de la combinación moderada y posible, leve y definida o leve y probable. También es necesario un monitoreo clínico frecuente y un análisis sobre la necesidad de ajustar la dosis).

• *Nivel 4*: Riesgo Bajo (resultante de la combinación leve y posible. La interacción es de escasa relevancia clínica).

# Resultados

En total, 849 referencias bibliográficas fueron identificadas y se seleccionaron 239 artículos, en la figura 1 se ilustra el proceso de identificación y selección de los artículos. Adicionalmente, se complementó la búsqueda con 14 artículos de interés derivados de las referencias de los primeros. En dichos artículos se identificaron 189 interacciones. De ellas, 33 fueron valoradas como de riesgo muy alto (nivel 1) y 42 de riesgo alto (nivel 2), asociadas fundamentalmente al aumento del riesgo de rabdomiólisis. La inhibición enzimática del Citocromo P450 (CYP) fue el mecanismo más común de las interacciones halladas.

# Datos generales de los hipolipemiantes

# **Estatinas**

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina,

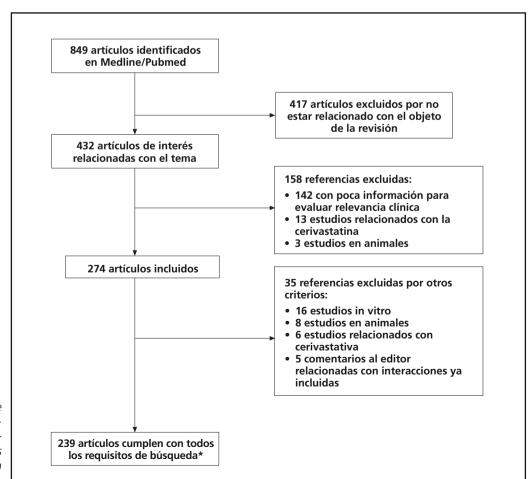


Figura 1. Flujograma de búsqueda. \* El total de artículos de la búsqueda se complementó con 14 artículos considerado de interés en las referencias.

fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y cerivastatina —retirada del mercado en el 2001), son el grupo terapéutico más usado en el tratamiento de las hipercolesterolemias y la mayoría ha demostrado reducir el riesgo de eventos y la mortalidad cardiovascular<sup>8</sup>; sin embargo, los largos periodos de prescripción de estos fármacos y sus características farmacocinéticas aumentan la posibilidad de interacciones medicamentosas. Entre los efectos adversos más comunes, se destacan cefalea, molestias gastrointestinales, calambres, elevación asintomática de transaminasas y dolores musculares, entre otros. Por su parte, el problema de seguridad de mayor relevancia es la miopatía, la cual puede progresar hasta rabdomiólisis y muerte del paciente.

Las estatinas son metabolizadas por isoenzimas del CYP450, con excepción de la pravastatina que es metabolizada en el citosol celular por sulfatación. Además, sufren metabolismo de primer paso gastrointestinal y hepático. La atorvastatina, lovastatina y simvastatina sufren metabolismo de primer paso por la CYP3A4, lo que se refleja en una biodisponibilidad del 12, 20 y 5%, respectivamente. La simvastatina y la lovastatina son administradas como profármacos y son hidrolizadas a la forma hidroxiácida. Desde una perspectiva práctica, las concentraciones de la lovastatina y simvastatina pueden incrementarse hasta 10 a 20 veces cuando se administran simultáneamente con inhibidores de la CYP3A4. Por su parte, el efecto de la inhibición del metabolismo de la atorvastatina se asocia un incremento menos notorio en sus niveles<sup>9</sup>. En este sentido, en una revisión de reportes de eventos adversos a estatinas se detectaron 601 casos de rabdomiólisis en 29 meses, en su orden, asociados a simvastatina, cerivastatina, atorvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina. En 6,3% de los casos se reportó la muerte del paciente<sup>10</sup>.

#### **Fibratos**

Los fibratos causan una disminución hasta del 50% los triglicéridos (TG) y un aumento hasta del 20% el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Por ello, los fibratos están indicados en hipertrigliceridemias aisladas, o hiperlipidemias mixtas<sup>11</sup>. Este grupo farmacológico es metabolizado por la CYP3A4 (excepto el fenofibrato). Además, el gemfibrozilo tiene efecto inhibidor de algunas isoenzimas, afecta la glucoronidación de otros medicamentos y compite con las estatinas por el metabolismo hepático. Por ello, se estima que la combinación de fibratos con estatinas aumenta hasta 5 veces más el riesgo de rabdomiólisis<sup>12</sup>.

# Secuestrantes de ácidos biliares o resinas

La colestiramina, colestipol y colesevelam corresponden a resinas no digeribles cargadas positivamente que se unen a los ácidos biliares en el intestino, formando un complejo insoluble que se excreta en las heces. Desde la perspectiva de las interacciones medicamentos, su afinidad por moléculas apolares diferentes a los lípidos explica la disminución de la absorción de diversos medicamentos<sup>13</sup>.

# Interacciones medicamentosas de los hipolipemiantes

Las interacciones medicamentosas identificadas se organizaron en función del grupo terapéutico al que pertenece el medicamento que interactúa con los hipolipemiantes. En la tabla 1 se detallan las interacciones más significativas. Por su parte, en la tabla 2, debido a su utilidad práctica se relacionan medicamentos de los que se dispone de evidencia de la ausencia de interacciones con las estatinas y la relevancia clínica es baja (nivel 4). A continuación se detallan los resultados considerados como destacados para cada grupo terapéutico:

#### Macrólidos

Los macrólidos, en especial la claritromicina y la eritromicina son potentes inhibidores enzimáticos de la CYP3A4, isoenzima que metaboliza a la simvastatina, lovastatina y atorvastatina, lo que aumenta sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de miotoxicidad. La eritromicina aumentó la concentración máxima (Cmax) de simvastatina (en su forma lactona) en 3,4 veces, el área bajo la curva (ABC) en 6,2 veces y su forma ácida —hidroxiácido en 3,9 veces¹⁴. De igual forma, la eritromicina aumentó la Cmax y el ABC de atorvastatina en un 37,7% y 32,5% respectivamente¹⁵. Efecto que se atribuye a la disminución del metabolismo de atorvastatina, a la inhibición de la glicoproteina p (GcP) intestinal y a la disminución de la secreción biliar.

En general, se dispone de reporte de casos de rabdomiólisis por la interacción entre simvastatina y claritromicina<sup>16-22</sup>, entre lovastatina y la eritromicina<sup>23</sup> y claritromicina y azitromicina<sup>22</sup>. Un estudio que evaluó el efecto de la azitromicina y la claritromicina en la farmacocinética de la atorvastatina, mostró que la claritromicina aumenta el ABC y la Cmax en 82% y 56% respectivamente; por su parte, con la azitromicina no se presentaron cambios significativos<sup>23</sup>.

# **Antifúngicos azoles**

Existen reportes de casos de miopatía y rabdomiólisis por la utilización simultánea de simvastatina ha sido utilizada con itraconazol<sup>24,25</sup> fluconazol<sup>26</sup> y ketoconazol<sup>27,28</sup>. Situación que es similar por el uso concomitante de atorvastatina con fluconazol e itraconazol<sup>29,30</sup>. En este sentido, un estudio que evaluó el efecto del itraconazol en la farmacocinética de la lovastatina en 12 voluntarios sanos, mostró un aumento de 13 veces en la Cmax (rango de 10

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Interacción medicamentosa	Gravedad/ probabilidad	Relevancia clínica: nivel de riesgo	Comentarios, sugerencias	
Simvastatina -	Claritromicina <sup>16-19</sup>	Grave/Definida	1: muy alto		
	Eritromicina <sup>14</sup>	Grave/Defillida			
Lovastatina <sup>20</sup> -	Claritromicina	Grave/Probable	1: muy alto	Inhibición de la CYP3A4 por los macrólidos. Evitar su administración conjunta	
	Eritromicina	Grave/Definida	1: muy alto		
	Claritromicina <sup>21</sup>	Grave/Definida	1: muy alto		
Atorvastatina	Eritromicina <sup>15</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Inhibición de la CYP3A4 por la eritromicina. Ajustar a la dosis más baja de la estatina, monitorizar signos y síntomas de seguridad	
	Ketoconazol <sup>28</sup>				
Simvastatina	Fluconazol <sup>26,27</sup>	Grave/Definida	1: muy alto		
•	Itraconazol <sup>24</sup>			Evitar su administración conjunta	
Lovastatina	ltraconazol <sup>31</sup>	Grave/Definida	1: muy alto		
Atorvastatina	Fluconazol <sup>29</sup>	Grave/Posible	2: alto	El fluconazol aumenta los niveles de atorvastatina por inhibición de la CYP3A4 Administrar con precaución. Utilizar la dos más baja de atorvastatina y monitorizar signos y síntomas de miopatía	
Fluvastatina	Fluconazol <sup>33</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Administrar con precaución. Ajustar dosis monitorizar signos y síntomas de miopatía	
Simvastatina, lovastatina	Todos los inhibidores de proteasa <sup>43-45</sup>	Grave/Definida	1: muy alto	Inhibición de la CYP3A4 por los inhibidor de proteasa. Evitar su administración conjunta	
Atorvastatina <sup>43</sup>	Saquinavir/ ritonavir Nelfinavir	Moderada/Definida	2: alto	Hay un incremento del ABC de la atorvastatina en un 74% con nelfinavir y 79% con Saquinavir/ritonavir. Administrar la dosis más baja de atorvastatina y, monitorizar signos y síntomas de miopatía	
Pravastatina	Nelfinavir <sup>40</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Nelfinavir disminuye las concentraciones de pravastatina en un 46,5%. Realizar un ajuste de dosis de la pravastatina	
Rosuvastatina	Lopinavir/ ritonavir <sup>48</sup>	Moderada/Definida	2: alto	El ABC y la Cmax de la rosuvastatina aumentaron 2,1 y 4,7 veces respectivamente (p < 0,001). Realizar un ajuste de dosis de la rosuvastatina	
	Atazanavir/ ritonavir <sup>49</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Realizar un ajuste de dosis de la rosuvastatina	
Atorvastatina					
Simvastatina, Lovastatina	Efavirenz <sup>50-52</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Ajustar la dosis de la estatina y monitorizar signos y síntomas de efectividad y seguridad	
Pravastatina					
Gemfibrozilo	Lopinavir/ ritonavir <sup>53</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Ajustar la dosis del gemfibrozilo	

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Interacción medicamentosa	Gravedad/ probabilidad	Relevancia clínica: nivel de riesgo	Comentarios, sugerencias		
Fibratos	Warfarina <sup>81-85</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Existe un aumento del INR cuando se administra warfarina con Fibratos. Administrar con precaución, monitorizar INR y realizar ajuste de dosis de ser necesario		
Atorvastatina	Warfarina <sup>79</sup>	Grave/Posible	2: alto	Existe un reporte de caso de rabdomiólisis		
Rosuvastatina	Warfarina <sup>192</sup>	Moderada/Posible	3: medio	Existe un reporte de disfagia asociado a esta combinación		
_	Repaglinida <sup>86</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Evitar su administración conjunta		
Gemfibrozilo _	Pioglitazona <sup>90</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Administrar con precaución. Monitorizar niveles de glicemia y ajustar dosis del hipoglicemiante de ser necesario		
deminiozilo <u>-</u>	Glimepirida <sup>91</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Administrar con precaución. Monitorizar niveles de glicemia y ajustar dosis del antidiabético de ser necesario		
-	Sitagliptina <sup>93</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Realizar ajuste de dosis de sitagliptina		
Fenofibrato	Rosiglitazona <sup>193</sup>	Moderada/Posible	3: medio	Vigilar con frecuencia con mediciones de creatina quinasa y creatinina		
Simvastatina <sup>14</sup>			2: alto	No usar más de 20 mg/día se simvastatina cuando se usa concomitantemente con verapamilo		
Lovastatina <sup>104</sup>	Verapamilo	Moderada/Definida	2: alto	No usar más de 40 mg de lovastatina con verapamilo		
Atorvastatina <sup>105</sup>			2: alto	Realizar ajuste de dosis y monitorizar efectividad y seguridad del tratamiento		
Simvasta- tina <sup>108-110,115</sup>		Grave/Definida	1: muy alto	Se sugiere evitar la administración de diltiazem y simvastatina o en caso contrario no administrar mas de 10 mg de simvastatina día cuando se usen concomitantemente		
Atorvastatina <sup>194</sup>	Diltiazem	Grave/Posible	2: alto	Diltiazem es un inhibidor de CYP3A4, aumentando las concentraciones de la atorvastatina, pudiendo ocasionar miopatía o rabdomiólisis		
Lovastatina <sup>111</sup>		Moderada/Definida	2: alto	Usar la dosis más baja de lovastatina y monitorizar signos y síntomas de miopatía		
Simvastatina	Lacidipino <sup>120</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Es necesario un monitoreo clínico y un análisis sobre la necesidad de ajustar la dosis		
Lovastatina <sup>126</sup>		Moderada/Definida	2: alto	Se recomienda no exceder los 20 mg/día de Lovastatina		
Atorvastatina <sup>124,125</sup>		Moderada/ Probable	2: alto	Reporte de casos de rabdomiólisis		
Rosuvastatina <sup>134</sup>	Ciclosporina	Moderada/Definida	2: alto	Se recomienda administrar con precaución		
Simvastati- na <sup>107,121-123</sup>		Moderada/ Probable	2: alto	Reporte de casos de rabdomiólisis. Se recomienda no exceder 10 mg/día de simvastatina		

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Interacción medicamentosa	Gravedad/ probabilidad	Relevancia clínica: nivel de riesgo	Comentarios, sugerencias	
Ezetimiba <sup>140</sup>	Ciclosporina	Leve/Definida	3: medio	Se recomienda precaución al utilizar estos fármacos de forma concomitante. Las concentraciones de Ciclosporina deben ser controladas	
Atorvastatina <sup>142</sup>		Moderada/Definida	2: alto	Gemfibrozilo inhibe la glucoronidación de la estatinas	
Simvastatina <sup>143</sup>	C (1 1	Grave/Definida	1: muy alto	Evitar en lo posible su administración conjunta	
Lovastatina <sup>147</sup>	Gemfibrozilo	Moderada/Definida	2: alto	No usar más de 20 mg al día de lovastatina	
Rosuvastatina <sup>145</sup>		Moderada/Definida	2: alto	Realizar ajuste de dosis de ser necesario y monitorizar efectividad y seguridad del tratamiento	
Ezetimiba	Colestiramina <sup>165</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Ezetimiba y colestiramina deben administrarse varias horas de diferencia para evitar la atenuación de la efectividad de ezetimiba	
Simvastatina <sup>168</sup>				La Hierba de San Juan es un reconocido	
Lovastatina	Hierba de San	Grave/Definida	1: muy alto	inductor enzimático de la CYP3A4, disminuye los niveles plasmáticos de las estatinas que son metabolizadas por esta v	
Atorvastatina <sup>167</sup>	juan				
Rosuvastatina <sup>166</sup>				Evitar su administración conjunta	
Simvasta- tina <sup>169,170</sup>					
Lovastatina <sup>171</sup>	Zumo de pomelo	Grave/Definida	1: muy alto	Evitar su administración conjunta	
Atorvasta- tina <sup>172,173</sup>					
Simvasta- tina <sup>195,196</sup>		Grave/Probable	1: muy alto		
Atorvasta- tina <sup>197,198</sup>	Ácido fusídico		1: muy alto	- Existen reportes de casos de rabdomiólisis	
Simvasta- tina <sup>199,203</sup>	Amiodarona	Grave/Probable	1: muy alto	_ Existen reportes de casos de rabdomiólisis	
Atorvastatina <sup>204</sup>			1: muy alto		
Simvastatina <sup>205</sup>					
Atorvastatina <sup>206</sup>					
Fluvastatina <sup>207</sup>	Colchicina	Grave/Probable	1: muy alto	Existen reportes de casos de rabdomiólisis	
Pravastatina <sup>208</sup>	Colcilicità	Grave/Frobable	1. may and	Existen reportes de casos de rabdomiolisis	
Bezafibrato <sup>209</sup>					
Gemfibrozilo <sup>210</sup>					
Simvastatina	Imatinib <sup>176</sup>	Grave/Probable	1: muy alto	- Existen reportes de casos de rabdomiólisis	
Jiiivastatiila	Erlotinib <sup>175</sup>	Moderada/Definida	2: alto	Exister reportes de casos de rabdomiolisis	

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Interacción medicamentosa	Gravedad/ probabilidad	Relevancia clínica: nivel de riesgo	Comentarios, sugerencias	
Rosuvastatina <sup>211</sup>	Hidróxido de aluminio	Moderada/Definida	2: alto	Reducción del 50% de la biodisponibilidad de la rosuvastatina, por lo que se aconseja administrar el antiácido dos horas después de la toma de la rosuvastatina	
Simvastatina <sup>212</sup>	Carbamazepina	Moderada/Definida	2: alto	La carbamazepina disminuye la Cmax de simvastatina y simvastatina ácida en 75% (p < 0,001) y 82% (p < 0,001) respectivamente.	
Simvastatina <sup>213,214</sup> Lovastatina <sup>215</sup>	Danazol	Grave/Probable	1: muy alto	Existen reportes de casos de rabdomiólisis	
Atorvastatina <sup>181</sup>	Digoxina	Moderada/Definida	2: alto	Un estudio clínico encontró que la atorvastatina a 80 mg incrementa los nivele de digoxina	
Gemfibrozilo <sup>216,217</sup>	Montelukast	Moderada/Definida	2: alto	El gemfibrozilo aumenta el ABC (0-infinito) del montelukast en 4,5 veces y su Cmax en 1,5 veces	
Simvastatina <sup>218-220</sup>	Nefadozona	Grave/Definida	1: muy alto	Existen reportes de casos de rabdomiólisis	
Pravastatina <sup>193</sup>	Quercetina	Moderada/Definida	2: alto	La quercetina aumenta los niveles de pravastatina por inhibición de OATP1B1	
Atorvastatina <sup>221</sup>	Firmasartán	Moderada/Definida	2: alto	El firmasartán aumenta los niveles de atorvastatina por inhibición de OATP1B1	
Rosuvastatina <sup>222</sup>	Eltrombopag	Moderada/Definida	2: alto	Eltrombopag aumenta el ABC de la rosuvastatina por inhibición de OATP1B2 e un 55%	
Simvastatina <sup>223</sup>	Sildenafil	Moderada/Definida	2: alto	Existe un reporte de caso de rabdomiólisis	
Simvastatina <sup>224</sup>	Ciprofloxacino	Moderada/Definida	2: alto	Existe un reporte de caso de rabdomiólisis	

OATP1B1: Organic anion-transporting polypeptide 1b1; OATP1B2: Organic anion-transporting polypeptide 1b2; ABC: área baja de la curva; Cmax: concentración máxima; INR: International normalized ratio; IP: Inhibidores de la proteasa.

a 23 veces) y de 20 veces en el ABC del metabolito activo de la lovastatina<sup>31</sup>. También se encontró un reporte de un caso de rabdomiólisis de lovastatina con ketoconazol<sup>32</sup>.

Por su parte, dos estudios aleatorizados, doble ciego, cruzado de dos fases, realizados para evaluar el efecto del fluconazol en las concentraciones plasmáticas de fluvastatina y pravastatina, evidenciaron un aumento en el ABC y Cmax de la fluvastatina en un 84% y 44%, respectivamente; mientras que no se documentaron cambios importantes en los niveles de la pravastatina<sup>33</sup>.

El Itraconazol aumentó en 15 veces el ABC y las Cmax de la lovastatina, asimismo, la simvastatina presentó un aumento significativo en la Cmax y ABC de la forma acida (β-hidroxiácida) en 17 y 19 veces respectivamente. Por tanto, el uso concomitante de lovastatina y simvastatina con itraconazol debe evitarse por el aumento poten-

cial de toxicidad sobre el músculo esquelético. Por su parte, la utilización de itraconazol con fluvastatina o pravastatina no generó cambios importantes en los niveles de estas estatinas<sup>34, 35</sup>. Similarmente, la combinación de fluconazol con rosuvastatina generó un aumento en el ABC y la Cmax de la rosuvastatina sin relevancia clínica<sup>36</sup>.

#### Antirretrovirales (ARV)

El uso de medicamentos hipolipemiantes en pacientes con VIH/SIDA es cada vez más frecuente, debido al aumento de la esperanza de vida de este grupo de pacientes, situación que se asocia a la presentación de otros problemas de salud, tales como aumento de riesgo cardiovascular, envejecimiento biológico acelerado, proceso inflamatorio crónico y la exposición prolongada a los medicamentos ARV<sup>37,38</sup>.

Tabla 2. Medicamentos que no tienen interacciones	5
de relevancia clínica con las estatinas	

Lovastatina con	Pravastatina con	Fluvastatina con
Aliskiren <sup>225</sup> Ezetimiba <sup>160</sup> Colesevelam <sup>229</sup> Isradipino <sup>230</sup>	Quercetina <sup>226</sup> Raltegravir <sup>228</sup> Fenofibrato <sup>148</sup> Digoxina <sup>187</sup>	Clopidogrel <sup>227</sup> Ciclosporina <sup>122-126</sup> Ezetimiba <sup>170</sup> Digoxina <sup>191</sup>
Simvastatina con	Rosuvastatina con	Atorvastatina con
Anastrozol <sup>231</sup> Alitretinoina <sup>233</sup> Linagliptin <sup>95</sup> Anacetrapib <sup>238</sup> Valsartan <sup>240</sup> Amlodipino <sup>243</sup> Orlistat <sup>244</sup> Cisaprida <sup>245</sup> Irbesartan <sup>247</sup> Ramipril <sup>249</sup>	Digoxina <sup>188</sup> Rifampicina <sup>234</sup> Anticonceptivos Orales <sup>236</sup> Fenofibrato <sup>153</sup> Eritromicina <sup>241</sup>	Aleglitazar <sup>232</sup> Dalcetrapib <sup>235</sup> Cimetidina <sup>237</sup> Ximelagatran <sup>239</sup> Aliskiren <sup>242</sup> Amlodipino <sup>118</sup> Tacrolimus <sup>135</sup> Alfentanilo <sup>246</sup> Terfenadina <sup>248</sup>

El metabolismo sistémico de los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) ocurre fundamentalmente por la inhibición de la CYP3A4. En el caso de la pravastatina, debido a su mecanismo metabólico de sulfatación, se considerada de elección en pacientes en tratamiento con IP39 (excepto con darunavir), aunque en algunos casos podría ser necesario aumentar la dosis de pravastatina, por ejemplo con nelfinavir o ritonavir<sup>40</sup>. En este sentido, para simvastatina, lovastatina y atorvastatina (excepto pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina) se debe evitar su utilización en pacientes con tratamiento con IP, especialmente con ritonavir, atazanavir, saguinavir o nelfinavir<sup>41-47</sup>. Sin embargo, es necesario tener presente que la combinación de rosuvastatina con lopinavir/ritonavir causó un aumento en el ABC y Cmax de rosuvastatina de 2,1 y 4,7 veces respectivamente<sup>48</sup>. Además, el ABC (0-24) y la Cmax de la rosuvastatina se incrementaron en un 213% y 600% respectivamente, cuando fue administrado atazanavir/ritonavir<sup>49</sup>.

Por su parte, el efavirenz disminuyó el ABC de la atorvastatina, simvastatina y pravastatina en 43%, 58% y 40%, respectivamente, por lo que se recomienda realizar un seguimiento más cercano y en caso de ser necesario, ajustar la dosis de las estatinas<sup>50-52</sup>.

Referente a los fibratos, el gemfibrozilo es metabolizado vía 5-difosfato-glucuronosiltransferasa, enzima hepática que es inducida por los IP, reduciendo las concentraciones plasmáticas y el efecto de este fibrato. En este sentido, el ABC del gemfibrozilo disminuyó en un 41% con la administración de lopinavir/ritonavir<sup>53</sup>. Por ello, el fenofibrato se considera como el fibrato de elección para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes con VIH<sup>54</sup>.

En el caso de la niacina, la aparición de enrojecimiento, edema, e hinchazón en el sitio de la inyección de enfuvirtide, se atribuyó al inicio de la administración de niacina. Se postuló que dicho efecto se debió a un aumento en la síntesis de prostaglandinas y a la movilización de células inflamatorias, específicamente las células de Langerhans<sup>55</sup>.

# **Antiagregantes Plaquetarios**

En general, existe controversia de la interacción clopidogrel y estatinas<sup>56, 57</sup>, situación que podría atribuirse a las diferencias en los métodos y diseños de los estudios. Por ello, se acepta que es necesario realizar un estudio de mayor poder estadístico y con los mínimos sesgos posibles<sup>58-73</sup>.

# **Anticoagulantes**

La información de la interacción warfarina y estatinas es limitada; sin embargo, los reportes de caso muestran un posible efecto sobre la coagulación, especialmente con fluvastatina<sup>74</sup> (por su potente efecto inhibidor sobre la CYP2C9) y lovastatina (posiblemente por el desplazamiento de la unión a proteínas). Las demás estatinas, excepto la pravastatina, podrían tener interacciones, por inhibición del metabolismo de la warfarina o acenocumarol, o por el desplazamiento de la unión a proteínas<sup>75-78</sup>. En el caso del dabigatrán, se documentó un aumento del 18% de los niveles de atorvastatina, el cual se considera que no es clínicamente relevante<sup>79</sup>.

El efecto anticoagulante de la warfarina podría verse disminuido cuando se utiliza simultáneamente con fibratos, posiblemente por competición por la unión a proteínas<sup>80-84</sup>.

# Antidiabéticos orales

La interacción entre el gemfibrozilo y la repaglinida es la más documentada y la cual se explica por el efecto inhibitorio importante del gemfibrozilo sobre la isoenzima CYP2C9, el cual se conserva hasta 3 o 4 días después de suspender la administración de este fibrato. En este sentido, el ABC de la repaglinida presentó un aumento de 7,6 veces con la administración de gemfibrozilo<sup>85-88</sup>. De forma similar, el gemfibrozilo causó un aumento el ABC de la pioglitazona en 3-4 veces<sup>89</sup>. El gemfibrozilo aumentó el ABC de la glimepirida y la semivida de eliminación de 2,1 a 2,3 horas, sin cambios significativos en los niveles de glucosa e insulina sérica<sup>90</sup>. Además, es importante destacar los siguientes datos:

- El bezafibrato y fenofibrato no alteran las concentraciones plasmáticas de repaglinida<sup>91</sup>.
- El gemfibrozilo aumenta en un 54% la biodisponibilidad de la sitagliptina<sup>92</sup>.
- La atorvastatina aumenta las concentraciones de repaglinida, lo que requiere un ajuste en la dosis de este antidiabético<sup>93</sup>.

- En el caso de los inhibidores de la dipeptidil-4 peptidasa, al parecer no se presenta interacciones entre simvastatina y linagliptina<sup>94</sup>. Por su parte, con la sitagliptina se documentó un reporte de caso de rabdomiólisis asociada a lovastatina<sup>95</sup>.
- La administración de fibratos con tiazolidinedionas se ha asociado con una disminución de los valores de cHDL<sup>96, 97</sup>. Además, la troglitazona utilizada simultáneamente con atorvastatina podría aumentar hasta en un 20% el colesterol LDL y los triglicéridos<sup>98.</sup> Por su parte, parece ser que la simvastatina no altera la farmacocinética de la troglitazona y la pioglitazona; sin embargo, la troglitazona (ya retirada del mercado) tiene efecto inductor sobre la CYP3A4 y afecta la farmacocinética de la simvastatina sin ser clínicamente significativo<sup>99</sup>. Finalmente, la absorción de la troglitazona fue reducida al administrarse colestiramina<sup>100</sup>.
- La utilización simultánea de colesevelam con pioglitazona, repaglinida, gliburida, levotiroxina y etinilestradiol, aumenta las interacciones medicamentosas, por interferencia en su absorción<sup>101</sup>. Similarmente, este efecto se presenta con la colestiramina y la glipizida<sup>102</sup>. Sin embargo, la separación de la administración de ambos medicamentos por 4 horas previene dicha interacción.

# Bloqueadores de canales de calcio

Los calcioantagonista no dihidropiridínicos como verapamilo presentan un aumento significativo en ABC y Cmax cuando son coadministrados con lovastatina y atorvastatina, al parecer por inhibición en la actividad de la Gc-P (disminución del eflujo) o por la inhibición enzimática de la CYP3A4. En este sentido, la lovastatina incrementó el ABC y la Cmax de verapamilo en un 62,8 y 32,1%; mientras que el ABC de verapamilo se aumentó en un 42,8% en presencia de atorvastatina<sup>103,104</sup>. Por su parte, la simvastatina aumentó su ABC y Cmax 2,6 y 4,6 veces, respectivamente por la utilización de verapamilo<sup>14</sup>. Adicionalmente, existe reportes de casos de rabdomiólisis por la combinación verapamilo, ciclosporina y simvastatina<sup>105,106</sup>.

El diltiazem puede causar un aumento en la Cmax en 3,6 veces y el ABC en 5 veces de la simvastatina<sup>107-109</sup> y de 3,5 veces el ABC de lovastatina; efecto que no se evidencia en el caso de la pravastatina<sup>110</sup>. Es necesario destacar que, aunque el efecto inhibidor del diltiazem sobre la simvastatina aumenta el efecto farmacológico de las estatinas, también se observa un mayor riesgo de miopatía<sup>111-113</sup>. Según lo anterior, existe reporte de casos de miopatía y/o rabdomiólisis con dosis iguales y superiores a 20 mg de simvastatina<sup>114, 115</sup> o de atorvastatina<sup>116</sup>.

El amlodipino (calcioantagonista dihidropiridínico) produce un aumento en la Cmax y el ABC de la simvastatina y atorvastatina, sin efectos significativos en las cifras de los lípidos o de presión arterial<sup>117, 118</sup>. Además, la administración separada en 4 horas, de simvastatina y

amlodipino, minimiza más la posible presentación de esta interacción<sup>119</sup>. Por su parte, el lacidipino causó un aumento del ABC y de la Cmax de la simvastatina en un 35 y un 70%, respectivamente. Estos efectos se deben posiblemente al efecto inhibidor de estos calcioantagonistas sobre la CYP3A4<sup>120</sup>.

# **Inmunosupresores**

En los pacientes trasplantados, la combinación de estatinas con inhibidores de calcineurina, principalmente ciclosporina, debido a su efecto inhibidor de la CYP, podría causar un aumento de los niveles séricos de las estatinas y, con ello, el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, especialmente a dosis altas de las estatinas. Además:

- Existe reporte de casos de rabdomiólisis con diferentes estatinas, exceptuando la fluvastatina y, en menor medida, la pravastatina<sup>2</sup>. En el caso de la simvastatina, el ABC aumenta hasta 20 veces el ABC y el efecto se potencia por la utilización de otros inhibidores enzimáticos del CYP3A4<sup>108,121-124</sup>. Por su parte, en el caso la atorvastatina, los casos de rabdomiólisis se presentan sin alteraciones la farmacocinética de la ciclosporina<sup>25,125</sup>.
- La ciclosporina se asocia con un aumento del ABC y la Cmax de la rosuvastatina en 7,1 y 10,6 veces, respectivamente<sup>126</sup>.
- Existe evidencia de la seguridad y efectividad de la fluvastatina en pacientes trasplantados en tratamiento con ciclosporina<sup>127-131</sup>. Este efecto podría deberse a que la fluvastatina, respecto a otras estatinas, presenta una semivida de eliminación más corta, una mayor capacidad de unión a proteínas y menos metabolitos activos circulantes<sup>128,132</sup>. En el caso de la pravastatina, este fármaco no se acumula significativamente en plasma en pacientes que reciben inmunosupresión con ciclosporina<sup>133</sup> y con la rosuvastatina, la ciclosporina aumento el ABC de esta estatina en 7,1 veces<sup>134</sup>.
- El tacrolimus no altera la farmacocinética de la atorvastatina<sup>135</sup>, similarmente, el everolimus no interacciona con atorvastatina o pravastatina de manera significativa<sup>136</sup>.

La combinación de fluvastatina- rapamicina se ha relacionado con la aparición de rabdomiólosis<sup>137</sup>. Por su parte, el gemfibrozilo y la colestiramina no alteraran los niveles plasmáticos de ciclosporina<sup>138, 139</sup>. Además, el ezetimiba aumenta en 1,5 veces los niveles<sup>140</sup>, y en un 15% el ABC de la ciclosporina<sup>141</sup>. De igual manera, la ciclosporina aumenta en 3,4 veces el ABC de ezetimiba<sup>140</sup>.

#### Interacciones entre agentes hipolipemiantes

Algunos pacientes pueden requerir la combinación de varios agentes hipolipemiantes, siendo la asociación esta-

tina-fibrato la más común. Sin embargo, el mayor efecto hipolipemiante se acompaña de un mayor riesgo de miopatía, especialmente con gemfibrozilo, debido a su efecto inhibidor de la glucoronidación de las estatinas, aumentando las concentraciones de estas últimas<sup>142</sup>. El gemfibrozilo aumenta el ABC de la simvastatina en un 35% y el ABC de la simvastatina en su forma ácida en un 135% 143 y de la lovastatina acida en un 280% 144. Además, el gemfibrozilo aumenta el ABC de la rosuvastatina en 1,88 veces y su Cmax en 2,21 veces<sup>145</sup>. Por tanto, existe reporte de casos de rabdomiólisis y enfermedad renal, debidos a la combinación de gemfibrozilo con simvastatina<sup>146</sup>, atorvastatina<sup>142</sup> y lovastatina<sup>147</sup>. Relacionado con esta interacción, es importante destacar que el fenofibrato se considera más adecuado que el gemfibrozilo, lo que se soporta en estudios que muestran la ausencia de interacción del fenofibrato con pravastatina<sup>148,149</sup>, simvastatina<sup>150</sup> y atorvastatina<sup>151,152</sup>. Sin embargo, el fenofibrato podría aumentar los niveles plasmáticos de rosuvastatina<sup>153</sup> y existe un reporte de caso de falla renal en un paciente tomando esta combinación<sup>154</sup>.

El fenofibrato incrementa los niveles del ezetimiba 1,4 veces, este efecto no es considerado de relevancia clínica en el perfil de seguridad del ezetimiba<sup>155, 156</sup>. Adicionalmente, el fenofibrato no presenta interacciones relevantes con colestipol<sup>157</sup> o colesevelam<sup>158</sup>.

El ezetimiba es bien tolerado y no interacciona con fluvastatina<sup>159</sup>, lovastatina<sup>160</sup>, rosuvastatina<sup>161</sup> o simvastatina<sup>162</sup>. Sin embargo, se han reportado casos de miopatías en pacientes por la combinación ezetimiba y atorvastatina<sup>163</sup>.

El gemfibrozilo aumenta los niveles de ezetimiba en 1,4 veces, efecto que no es clínicamente relevante<sup>164</sup>. En contraste, la coadministración con colestiramina disminuye significativamente la biodisponibilidad oral de ezetimiba, por lo que se deben administrar con 4 horas de diferencia<sup>165</sup>.

#### **Fitoterapéuticos**

Existen fitoterapéuticos que pueden tener interacciones con medicamentos. La hierba de San Juan es un reconocido inductor enzimático de la CYP3A4; mientras el zumo de pomelo (toronja) es un inhibidor enzimático de esta misma isoforma. Algunos estudios muestran disminución de las concentraciones de las estatinas y, por tanto, de su eficacia cuando se administra hierba de San Juan con rosuvastatina<sup>166</sup>, atorvastatina o simvastatina<sup>167</sup>. Efecto que no se observa para la pravastatina<sup>168</sup>.

El zumo de toronja incrementa los parámetros farmacocinéticos de la simvastatina en 3,6 veces y de su forma ácida en 3,3 veces<sup>169</sup>. Este efecto desaparece a los 3 a 7 días después de la última toma del zumo de toronja<sup>170</sup>. En el caso de la lovastatina, el zumo de pomelo causa un aumento de la Cmax de 12 veces y del ABC de 15 veces; por su parte, para la forma ácida de lovastatina, el aumento en la Cmax fue de 4 veces y en el ABC fue de 5 veces<sup>171</sup>. Para la atorvastatina, el zumo de toronja incrementa el ABC en un 83%<sup>172</sup> y las concentraciones séricas entre 19% a 26%, sin riesgo de toxicidad hepática o muscular<sup>173</sup>. En el caso del zumo de naranja, su administración se ha relacionado con un aumento significativo del ABC de pravastatina en voluntarios sanos<sup>174</sup>.

#### **Otros medicamentos**

- La utilización conjunta de simvastatina con erlotinib<sup>175</sup> o imatinib<sup>176</sup> se ha relacionado con casos de rabdomiólisis. Además, el imatinib (un inhibidor de la CYP3A4) aumenta 3,5 veces el ABC de la simvastatina<sup>176</sup>.
- La utilización conjunta de digoxina con pravastatina<sup>177</sup>, rosuvastatina<sup>178</sup>, fluvastatina<sup>179</sup> o colesevelam<sup>180</sup> no se ha asociado con interacciones relevantes. Sin embargo, la atorvastatina<sup>181</sup> (dosis de 80 mg) incrementa los niveles de digoxina, posiblemente por la inhibición de la glicoproteína-p.
- Rifampicina-estatinas. Con pravastatina, la información es contradictoria, por un lado en un estudio, la rifampicina aumentó el ABC de la pravastatina en 2 veces<sup>182</sup>; mientras que otro, en voluntarios sanos, mostró que la rifampicina disminuye en un 40% los niveles plasmáticos de esta estatina<sup>183</sup>. Con atorvastatina, la rifampicina disminuye el ABC de atorvastatina en un 80%<sup>184</sup>. En el caso de la simvastatina, la disminución alcanza a ser del 87%<sup>185</sup>. Por su parte, con rosuvastatina, el efecto fue menor y no fue considerado clínicamente relevante<sup>186</sup>.
- Con sildenafil, existe un reporte de miopatía con rosuvastatina<sup>187</sup> y un caso de rabdomiólisis con simvastatina<sup>188</sup>.
- Con ciprofloxacino (inhibidor débil de la CYP3A4), existe un reporte de rabdomiólisis con simvastatina<sup>189</sup>.
- Con Efalizumab, existe un reporte de caso de rabdomiólisis con pravastatina<sup>190</sup>.
- Con paroxetina, la pravastatina causa un aumento en los niveles de glucosa<sup>191</sup>, por un mecanismo que no es claro.

# Interacciones medicamentosas de mayor relevancia en hipolipemiantes

La tabla 1 es una selección de las interacciones más destacadas (nivel 1 y 2), según el método propuesto por Amariles et al.

# Discusión

La mayoría de interacciones medicamentosas analizadas en esta revisión se refieren a las estatinas, seguidas de los fibratos. En el caso de otros grupos hipolipemiantes existe información limitada. Entre los mecanismos de las interacciones, se destaca las alteraciones de tipo farmacocinético, ya sea por inhibición enzimática del metabolismo del hipolipemiante, alteración en el transporte por la Gc-P o disminución en su aclaramiento renal. Por ello, en los pacientes que reciben tratamiento con agentes hipolipemiantes, las interacciones medicamentosas de mayor relevancia clínica están relacionadas con inhibidores de la CYP3A4, las cuales aumentan el riesgo de rabdomiólisis.

Diferentes estudios señalan que más del 50% de eventos adversos serios por estatinas (especialmente rabdomiólosis) están asociados a las interacciones farmacológicas que se pueden presentar<sup>250,251</sup>. Por ello, los profesionales de la salud deben tener los conceptos teóricos y la competencia práctica que les permita prevenir, detectar e intervenir las interacciones, acorde con el riesgo/beneficio para el paciente. En este sentido, aunque existen estudios clínicos que cuantifican el aumento en el ABC y la Cmax de las estatinas, cuando son coadministradas con otro medicamento, estos estudios se realizan en voluntarios jóvenes (sin otros problemas de salud, otros tratamientos farmacológicos o factores de riesgo para desarrollar miopatía o rabdomiólisis). Por su parte, los reportes de casos y series de casos reflejan más las condiciones reales de uso de este grupo farmacológico. En este marco, los resultados del presente estudio muestran que las estatinas que presentan más interacciones y eventos adversos serios son en orden descendente: simvastatina, lovastatina y atorvastatina, las cuales son metabolizadas por la CYP3A4, isoenzima responsable del metabolismo un gran número de medicamentos comercializados<sup>252,253</sup>. En el caso de la simvastatina, la mayoría de estas interacciones fueron clasificadas como nivel 1 o riesgo muy alto, debido a ser más susceptible a la inhibición de la CYP3A4/5, al igual que por su extensivo metabolismo de primer paso, lo que lleva a que su biodisponibilidad sea cercana al 5%, valor mucho menor que el 12% de la atorvastatina<sup>254</sup>.

Las limitaciones principales de este estudio se deben a que la búsqueda se limitó a la base de datos PubMed/Medline. Sin embargo, este efecto pudo disminuirse debido a que la revisión se complementó con la inclusión de las referencias bibliográficas de los artículos consideradas de interés para el tema.

Existe evidencia suficiente que demuestra que las interacciones medicamentosas de las estatinas y fibratos están relacionadas con una inhibición del metabolismo de estos y como consecuencia se pueden aumentar los niveles plasmáticos, lo que pone en riesgo al paciente, en especial por aumentarse la probabilidad de presentar rabdomiólisis. Gran parte de estas interacciones son debidas al uso simultáneo de reconocidos inhibidores de la CYP3A4. Por ello, las estatinas metabolizadas por la CYP3A4 como la simvastatina, lovastatina y atorvastatina

son las estatinas que presentan mayor evidencia sobre las interacciones, mientras que la pravastatina posee un mejor perfil de seguridad debido a que no es metabolizado por CYP 450. Al contrario, existe poca información publicada sobre las interacciones con secuestradores de ácidos biliares. La valoración de la relevancia clínica de las interacciones basadas en la probabilidad de aparición y la gravedad de cada interacción desarrollada en esta revisión, otorga al equipo de salud herramientas para tomar decisiones cuando el uso de hipolipemiantes concomitante a otros medicamentos conlleva un riesgo de interacción.

# Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de Interés.

# Agradecimientos

El Grupo Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación en la Convocatoria Sostenibilidad 2013-2014 del Comité de Investigaciones de la Universidad de Antioquia.

# **Bibliografía**

- 1. Mennickent C S, Bravo D M, Calvo M C, Avello L M. [Pleiotropic effects of statins]. Rev Med Chil. 2008;136:775-82.
- 2. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al. Risk for myopathy with statin therapy in highrisk patients. Arch Intern Med. 2003;163:553-64.
- 3. SoRelle R. Baycol withdrawn from market. Circulation. 2001;104: E9015-6.
- Molden E, Andersson KS, Jacobsen D. Interactions between statins and macrolide antibiotics. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007;127: 1660-1
- 5. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman Jl, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. Circulation. 2002;106:1024-8.
- Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aspectos generales y aproximación para establecer y utilizar su relevancia clínica. Med Clin. (Barc) 2007;129:27-35.
- Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. Farm Hosp. 2007;31:283-302.
- 8. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias-time for a reassessment. N Engl J Med. 2011;365:481-4.
- 9. Schmidt G, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. J Am Board Fam Med. 2007;20:411-6.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. Ann Pharmacother. 2002;36:288-95.
- Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. Rev Esp Cardiol. 2006;Suppl 6:52D-61D.
- Corsini A Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. Am J Cardiol 2005;96(suppl 9A): 44K-9.
- Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. Intern Emerg Med. 2013;8:205-10.

- Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther. 1998;64:177-82.
- Siedlik PH, Olson SC, Yang BB, Stern RH. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. J Clin Pharmacol. 1999;39:501-4.
- Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. Ann Pharmacother. 2001;35:26-31.
- Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MK, Pentikäinen PJ. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. Ann Pharmacother. 2004;38:719.
- Wagner J, Suessmair C, Pfister HW. Rhabdomyolysis caused by comedication with simvastatin and clarithromycin. J Neurol. 2009; 256:1182-3
- Trieu J, Emmett L, Perera C, Thanakrishnan K, Van Der Wall H. Rhabdomyolysis resulting from interaction of simvastatin and clarithromycin demonstrated by Tc-99m MDP scintigraphy. Clin Nucl Med. 2004;29:803-4.
- Grunden JW, Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. Ann Pharmacother. 1997;31:859-63.
- 21. Amsden GW, Kuye O, Wei GC. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2002;42:444-9
- 22. Molden E, Andersson KS. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients. Pharmacotherapy. 2007;27:603-7.
- Wong PW, Dillard TA, Kroenke K. Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy. South Med J. 1998;91:202-5.
- Tiessen RG, Lagerwey HJ, Jager GJ, Sprenger HG. [Drug interaction caused by communication problems. Rhabdomyolysis due to a combination of itraconazole and simvastatin]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A762.
- 25. Maxa JL, Melton LB, Ogu CC, Sills MN, Limanni A. Rhabdomyolysis after concomitant use of cyclosporine, simvastatin, gemfibrozil, and itraconazole. Ann Pharmacother. 2002;36:820-3.
- Hazin R, Abuzetun JY, Suker M, Porter J. Rhabdomyolysis induced by simvastatin-fluconazole combination. J Natl Med Assoc. 2008;100:444-6.
- 27. Akram K, Rao S, Parker M. A lesson for everyone in drug-drug interactions. Int J Cardiol. 2007;118:e19-20.
- Itakura H, Vaughn D, Haller DG, O'Dwyer PJ. Rhabdomyolysis from cytochrome p-450 interaction of ketoconazole and simvastatin in prostate cancer. J Urol. 2003;169:613.
- 29. Kahri J, Valkonen M, Bäcklund T, Vuoristo M, Kivistö KT. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. Eur J Clin Pharmacol. 2005;60:905-7.
- Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacol Ther. 1998;64: 58-65.
- Neuvonen PJ, Jalava KM. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. Clin Pharmacol Ther. 1996;60:54-61.
- Stein CA, Goel S, Ghavamian R. Hepatitis and rhabdomyolysis in a patient with hormone refractory prostate cancer on ketoconazole and concurrent lovastatina therapy. Invest New Drugs. 2007;25:277-8.
- 33. Kantola T, Backman JT, Niemi M, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. Eur J Clin Pharmacol. 2000;56:225-9.
- 34. Kivistö KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. Br J Clin Pharmacol. 1998;46:49-53.
- 35. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1998;63:332-41.

- Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:527-31.
- Negredo E, Rey-Joly yC. [Cardiovascular risk and human immunodeficiency virus infection: A new clinical challenge]. Med Clin (Barc). 2010;135:209-11.
- 38. Sax PE. Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS.AIDS Care. 2006;18:149-57.
- 39. van Luin M, Colbers A, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Verweijvan Wissen CP, Schouwenberg B, Hoitsma A, da Silva HG, et al. Drug-drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:82-6.
- Aberg JA, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Alston BL, Brobst SW, Segal Y, et al, ACTG A5108 team. Pharmacokinetic interaction between nelfinavir and pravastatin in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5108. AIDS. 2006;20:725-9.
- 41. Giraldo NA, Amariles P, Gutiérrez FJ, Monsalve M, Faus MJ. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica: actualización 2009. Farm Hosp. 2010;34:90-3.
- Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. Farm Hosp. 2007;31:283-302.
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T et al; NIAID AIDS Clinical Trials Group. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS. 2002;16:569-77.
- 44. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. Clin Infect Dis. 2002;35:e111-2.
- Cheng CH, Miller C, Lowe C, Pearson VE. Rhabdomyolysis due to probable interaction between simvastatin and ritonavir. Am J Health Syst Pharm. 2002;59:728-30.
- 46. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. Antimicrob Agents Chemother.2001;45:3445-50.
- 47. Coyne KM, Boffito M, Theobald N, Asboe D. Simvastatin co-prescribed with protease inhibitors despite dangerous drug interactions. Sex Transm Infect. 2007;83:498.
- 48. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, Wolfe P, Flynn DM, Hoody DW. Drug/Druginteraction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;47:570-8.
- Busti AJ, Bain AM, Hall RG 2nd, Bedimo RG, Leff RD, Meek C, Mehvar R. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. J Cardiovasc Pharmacol. 2008;51:605-10.
- Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL, et al, AIDS Clinical Trials Group A5108 Team. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;39:307-12.
- 51. Pérez VE, Sánchez-Parra C, Villar SS. Interacciones medicamentosas de etravirina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:27-31.
- Aberg JA. Lipid management in patients who have HIV and are receiving HIV therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009;38: 207-22
- Busse KH, Hadigan C, Chairez C, Alfaro RM, Formentini E, Kovacs JA, Penzak SR.Gemfibrozil concentrations are significantly decreased in the presence of lopinavir-ritonavir. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52:235-9.
- 54. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La interacción entre ciertos medicamentos para el VIH o hepatitis C y los medicamentos con estatinas para reducir el colesterol, puede aumentar el riesgo de lesiones musculares. [citado 12-01-2013].FDA. Disponible en http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm295591.htm

- Oates E, Dzintars K.Interaction between enfuvirtide, an injectable fusion inhibitor, and niacin in an HIV-infected patient. Ann Pharmacother. 201;44:2014-7.
- Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation. 2003;107:32-7.
- 57. Mach F, Senouf D, Fontana P, Boehlen F, Reber G, Daali Y, et al. Not all statins interfere with clopidogrel during antiplatelet therapy. Eur J Clin Invest. 2005;35:476-81.
- Júnior CV, Soeiro Ade M, Araújo LF, Jabot B, Rached F, Orii NM, et al.Lack of clopidogrel-statin interaction in patients undergoing coronary stent implantation. Arg Bras Cardiol. 2010;95:321-7.
- 59. Wenaweser P, Eshtehardi P, Abrecht L, Zwahlen M, Schmidlin K, Windecker S et al. A randomised determination of the Effect of Fluvastatin and Atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents. The EFA-Trial. Thromb Haemost. 2010;104:554-62.
- Mach F, Senouf D, Fontana P, Boehlen F, Reber G, Daali Y, et al. Not all statins interfere with clopidogrel during antiplatelet therapy. Eur J Clin Invest. 2005;35:476-81.
- Malmström RE, Ostergren J, Jørgensen L, Hjemdahl P; CASTOR investigators. Influence of statin treatment on platelet inhibition by clopidogrel-a randomized comparison of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin co-treatment. J Intern Med. 2009;266:457-66.
- Farid NA, Small DS, Payne CD, Jakubowski JA, Brandt JT, Li YG, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects. Pharmacotherapy. 2008;28:1483-94.
- Riondino S, Petrini N, Donato L, Torromeo C, Tanzilli G, Pulcinelli FM, et al. Effects of rosuvastatin on platelet inhibition by clopidogrel in cardiovascular patients. J Thromb Thrombolysis. 2009;28:151-5.
- 64. Polena S, Gupta MP, Shaikh H, Zazzali K, Coplan N, Gintautas J, et al. Platelet aggregation inhibition in patients receiving statins either fully or partially metabolized by CYP3A4. Proc West Pharmacol Soc. 2008;51:60-2.
- Ayalasomayajula SP, Vaidyanathan S, Kemp C, Prasad P, Balch A, Dole WP. Effect of clopidogrel on the steady-state pharmacokinetics of fluvastatin. J Clin Pharmacol. 2007;47:613-9.
- 66. Wenaweser P, Windecker S, Billinger M, Cook S, Togni M, Meier B, et al. Effect of atorvastatin and pravastatin on platelet inhibition by aspirin and clopidogrel treatment in patients with coronary stent thrombosis. Am J Cardiol. 2007;99:353-6.
- 67. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. The inhibitory potency of clopidogrel on ADP-induced platelet activation is not attenuated when it is co-administered with atorvastatin (20 mg/day) for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. Platelets. 2005;16:287-92.
- Poulsen TS, Vinholt P, Mickley H, Korsholm L, Kristensen SR, Damkier P. Existence of a clinically relevant interaction between clopidogrel and HMG-CoA reductase inhibitors? Re-evaluating the evidence. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;96:103-10.
- 69. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, Mocz A, Joost A, Schömig A, Kastrati A. Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. Eur Heart J. 2004;25:1898-902.
- Serebruany VL, Midei MG, Malinin Al, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC et al. Absence of interactionbetween atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. Arch Intern Med. 2004;164:2051-7.
- Mitsios JV, Papathanasiou Al, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2004;109: 1335-8.
- 72. Saw J, Topol EJ. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction. Am J Cardiol. 2004;93:669-70.

- 73. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. Circulation. 2003;108:921-4.
- 74. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, Heer T, Meisenzahl C, et al; MITRA PLUS Study Group. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatina versus other statin therapies. Am J Cardiol. 2003;92:285-8.
- Trilli LE, Kelley CL, Aspinall SL, Kroner BA. Potential interaction between warfarin and fluvastatin. Ann Pharmacother. 1996;30: 1399-402.
- tern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. J Clin Pharmacol. 1997;37: 1062-4.
- Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. Pharmacotherapy. 2004;24:285-90.
- 78. Mondillo S, Ballo P, Galderisi M. Rosuvastatin-acenocoumarol interaction. Clin Ther. 2005;27:782-4.
- 79. Mackay JW, Fenech ME, Myint KS.Acute rhabdomyolysis caused by combination therapy with atorvastatin and warfarin. Br J Hosp Med (Lond). 2012;73:106-7.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Reseski K, Körnicke T, Roth W. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. Am J Cardiovasc Drugs. 2009;9:59-68.
- Dixon DL, Williams VG. Interaction between gemfibrozil and warfarin: case report and review of the literature. Pharmacotherapy. 2009;29:744-8.
- 82. Aldridge MA, Ito MK. Fenofibrate and warfarin interaction. Pharmacotherapy. 2001;21:886-9.
- 83. Ascah KJ, Rock GA, Wells PS. Interaction between fenofibrate and warfarin. Ann Pharmacother. 1998;32:765-8.
- 84. Beringer TR. Warfarin potentiation with bezafibrate. Postgrad Med J. 1997;73:657-8.
- 85. Rindone JP, Keng HC. Gemfibrozil-warfarin drug interaction resulting in profound hypoprothrombinemia. Chest. 1998;114:641-2.
- 86. Gan J, Chen W, Shen H, Gao L, Hong Y, Tian Y, et al. Repaglinidegemfibrozil drug interaction: inhibition of repaglinide glucuronidation as a potential additional contributing mechanism. Br J Clin Pharmacol. 2010;70:870-80.
- 87. Tornio A, Niemi M, Neuvonen M, Laitila J, Kalliokoski A, Neuvonen PJ et al. The effect of gemfibrozil on repaglinide pharmacokinetics persists for at least 12 h after the dose: evidence for mechanism-based inhibition of CYP2C8 in vivo. Clin Pharmacol Ther. 2008; 84:403-11.
- 88. Backman JT, Honkalammi J, Neuvonen M, Kurkinen KJ, Tornio A, Niemi M, et al. CYP2C8 activity recovers within 96 hours after gemfibrozil dosing: estimation of CYP2C8 half-life using repaglinide as an in vivo probe. Drug Metab Dispos. 2009;37:2359-66.
- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. Diabetologia. 2003;46:347-51.
- 90. Deng LJ, Wang F, Li HD. Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of pioglitazone. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:831-6.
- 91. Niemi M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. Clin Pharmacol Ther. 2001;70:439-45.
- 92. Kajosaari Ll, Backman JT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Lack of effect of bezafibrate and fenofibrate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. Br J Clin Pharmacol. 2004;58:390-6.
- 93. KPA, Meda VS, Kucherlapati VS, Dubala A, M D, PR AV, et al. Pharmacokinetic drug interaction between gemfibrozil and sitagliptin

- in healthy Indian male volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68: 709-14.
- Kalliokoski A, Backman JT, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M. Effects of gemfibrozil and atorvastatin on the pharmacokinetics of repaglinide in relation to SLCO1B1 polymorphism. Clin Pharmacol Ther. 2008;84:488-96.
- 95. Graefe-Mody U, Huettner S, Stähle H, Ring A, Dugi KA. Effect of linagliptin (BI 1356) on the steady-state pharmacokinetics of simvastatin. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48:367-74.
- DiGregorio RV, Pasikhova Y. Rhabdomyolysis caused by a potential sitagliptin-lovastatin interaction. Pharmacotherapy. 2009;29:352-6.
- Keidar S, Guttmann H, Stam T, Fishman I, Shapira C. High incidence of reduced plasma HDL cholesterol in diabetic patients treated with rosiglitazone and fibrate. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16:1192-4.
- Schwing W, Hustak L, Taylor HC. Paradoxical severe decrease in high-density lipoprotein cholesterol due to rosiglitazone-fenofibrate interaction. Endocr Pract. 2010;16:382-8.
- 99. DiTusa L, Luzier AB. Potential interaction between troglitazone and atorvastatin. J Clin Pharm Ther. 2000;25:279-82.
- Prueksaritanont T, Vega JM, Zhao J, Gagliano K, Kuznetsova O, Musser B, et al. Interactions between simvastatin and troglitazone or pioglitazone in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2001;41: 573-81.
- Young MA, Lettis S, Eastmond R. Concomitant administration of cholestyramine influences the absorption of troglitazone. Br J Clin Pharmacol. 1998;45:37-40.
- 102. Brown KS, Armstrong IC, Wang A, Walker JR, Noveck RJ, Swearingen D, el al. Effect of the bile acid sequestrant colesevelam on the pharmacokinetics of pioglitazone, repaglinide, estrogen estradiol, norethindrone, levothyroxine, and glyburide. J Clin Pharmacol. 2010;50:554-65.
- Kivistö KT, Neuvonen PJ. The effect of cholestyramine and activated charcoal on glipizide absorption. Br J Clin Pharmacol. 1990; 30:733-6.
- 104. Choi DH, Chung JH, Choi JS. Pharmacokinetic interaction between oral lovastatin and verapamil in healthy subjects: role of P-glycoprotein inhibition by lovastatin. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:285-90.
- 105. Choi DH, Shin WG, Choi JS. Drug interaction between oral atorvastatin and verapamil in healthy subjects: effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil. Eur J Clin Pharmacol. 2008:64:445-9.
- Chiffoleau A, Trochu JN, Veyrac G, Petit T, Abadie P, Bourin M, Jolliet P. [Rhabdomyolysis in cardiac transplant recipient due to verapamil interaction with simvastatin and cyclosporin treatment]. Therapie. 2003;58:168-70.
- Kusus M, Stapleton DD, Lertora JJ, Simon EE, Dreisbach AW. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a cardiac transplant recipient due to multiple drug interactions. Am J Med Sci. 2000;320:394-7.
- Hu M, Mak VW, Tomlinson B. Simvastatin-induced myopathy, the role of interaction with diltiazem and genetic predisposition. J Clin Pharm Ther. 2011;36:419-25.
- Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP Jr, Fields CL, Roy TM. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. Tenn Med. 2001;94:339-41.
- 110. Peces R, Pobes A. Rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatina and diltiazem. Nephron. 2001;89:117-8.
- Azie NE, Brater DC, Becker PA, Jones DR, Hall SD. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther. 1998;64:369-77.
- 112. You JH, Chan WK, Chung PF, Hu M, Tomlinson B. Effects of concomitant therapy with diltiazem on the lipid responses to simvastatin in Chinese subjects. J Clin Pharmacol. 2010;50:1151-8.
- 113. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, Yamada H, Uchida S, Satoh H et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Life Sci. 2004;76:281-92.

- 114. Yeo KR, Yeo WW, Wallis EJ, Ramsay LE. Enhanced cholesterol reduction by simvastatin in diltiazem-treated patients. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:610-5.
- 115. Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, Hall SD. The interaction of diltiazem with simvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2000;67:267-74.
- Lewin JJ 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatina and diltiazem. Ann Pharmacother. 2002;36: 1546-9.
- Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens Res. 2005;28:223-7.
- 118. Preston RA, Harvey P, Herfert O, Dykstra G, Jukema JW, Sun F, et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial. J Clin Pharmacol. 2007;47:1555-69.
- Park CG, Lee H, Choi JW, Lee SJ, Kim SH, Lim HE. Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48: 497-503.
- 120. Ziviani L, Da Ros L, Squassante L, Milleri S, Cugola M, Iavarone LE. The effects of lacidipine on the steady/state plasma concentrations of simvastatin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2001; 51:147-52.
- Blaison G, Weber JC, Sachs D, Korganow AS, Martin T, Kretz JG, Pasquali JL. [Rhabdomyolysis caused by simvastatinin a patient following heart transplantation and cyclosporine therapy]. Rev Med Internet. 1992;13:61-3.
- Segaert MF, De Soete C, Vandewiele I, Verbanck J. Drug-interaction-induced rhabdomyolysis. Nephrol Dial Transplant. 1996;11: 1846-7.
- 123. Arnadottir M, Eriksson LO, Thysell H, Karkas JD. Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. Nephron. 1993;65:410-3.
- 124. Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. Ann Pharmacother. 1999;33:1176-9.
- 125. Wong WM, Wai-Hung Shek T, Chan KH, Chau E, Lai KC. Rhabdomyolysis triggered by cytomegalovirus infection in a heart transplant patient on concomitant cyclosporine and atorvastatin therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19:952-3.
- 126. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, Kliem V, Doll R, Boddaert M, et al. Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. Clin Pharmacol Ther. 1997;62:311-21.
- 127. Li PK, Mak TW, Wang AY, Lee YT, Leung CB, Lui SF, Lam CW, Lai KN. The interaction of fluvastatin and cyclosporin A in renal transplant patients. Int J Clin Pharmacol Ther. 1995;33:246-8.
- Holdaas H, Hartmann A, Stenstrøm J, Dahl KJ, Borge M, Pfister P. Effect of fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporine. Am J Cardiol. 1995;76: 102A-6.
- Jardine A, Holdaas H. Fluvastatin in combination with cyclosporin in renal transplant recipients: a review of clinical and safety experience. J Clin Pharm Ther. 1999;24:397-408.
- 130. Park JW, Siekmeier R, Lattke P, Merz M, Mix C, Schüler S, Jaross W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2001;6:351-61.
- 131. Holdaas H, Hagen E, Asberg A, Lund K, Hartman A, Vaidyanathan S et al. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006;44:163-71.
- 132. Goldberg RB, Roth D. A preliminary report of the safety and efficacy of fluvastatin for hypercholesterolemia in renal transplant patients receiving cyclosporine. Am J Cardiol. 1995;76:107A-9.

- 133. Park JW, Siekmeier R, Merz M, Krell B, Harder S, März W, Seidel D, Schüler S, Gross W. Pharmacokinetics of pravastatin in hearttransplant patients taking cyclosporin A. Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40:439-50.
- 134. Simonson SG, Raza A, Martin PD, Mitchell PD, Jarcho JA, Brown CD, Windass AS, Schneck DW. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. Clin Pharmacol Ther. 2004;76:167-77.
- 135. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, Verbeke K, Holdaas H, Vanrenterghem Y, Maes BD. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. Am J Transplant. 2005;5:2236-43.
- 136. Kovarik JM, Hartmann S, Hubert M, Berthier S, Schneider W, Rosenkranz B, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of HMG-CoA reductase inhibitors when coadministered with everolimus. J Clin Pharmacol. 2002;42:222-8.
- Basic-Jukic N, Kes P, Bubic-Filipi L, Vranjican Z. Rhabdomyolysis and acute kidney injury secondary to concomitant use of fluvastatin and rapamycin in a renal transplant recipient. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:2036.
- 138. Pisanti N, Stanziale P, Imperatore P, D'Alessandro R, De Marino V, Capone D, De Marino V. Lack of effect of gemfibrozil on cyclosporine blood concentrations in kidney-transplanted patients. Am J Nephrol. 1998;18:199-203.
- 139. Jensen RA, Lal SM, Diaz-Arias A, James-Kracke M, Van Stone JC, Ross G Jr. Does cholestyramine interfere with cyclosporine absorption? A prospective study in renal transplant patients. ASAIO J. 1995:41:M704-6.
- Bergman AJ, Burke J, Larson P, Johnson-Levonas AO, Reyderman L, et al. Interaction of single-dose ezetimibe and steady-state cyclosporine in renal transplant patients. J Clin Pharmacol. 2006;46:328-36.
- 141. Bergman AJ, Burke J, Larson P, Johnson-Levonas AO, Reyderman L, Statkevich P, et al. Effects of ezetimibe on cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2006;46:321-7.
- 142. Duell PB, Connor WE, Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. Am J Cardiol. 1998;81:368-9.
- 143. Backman JT, Kyrklund C, Kivistö KT, Wang JS, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:122-9.
- 144. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrozilo but not by bezafibrate. Clin Pharmacol Ther. 2001;69:340-5.
- 145. Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2004;75:455-63.
- 146. van Puijenbroek EP, Du Buf-Vereijken PW, Spooren PF, van Doormaal JJ. Possible increased risk of rhabdomyolysis during concomitant use of simvastatin and gemfibrozil. J Intern Med. 1996; 240:403-4.
- 147. Marais GE, Larson KK. Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. Ann Intern Med. 1990;112:228-30.
- 148. Pan WJ, Gustavson LE, Achari R, Rieser MJ, Ye X, Gutterman C, Wallin BA. Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2000;40:316-23.
- 149. Gustavson LE, Schweitzer SM, Koehne-Voss S, Achari R, Chira TO, Esslinger HU, et al. The effects of multiple doses of fenofibrate on the pharmacokinetics of pravastatin and its 3alpha-hydroxy isomeric metabolite. J Clin Pharmacol. 2005;45:947-53.
- Bergman AJ, Murphy G, Burke J, Zhao JJ, Valesky R, Liu L, et al. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. J Clin Pharmacol. 2004;44:1054-62.
- Whitfield LR, Porcari AR, Alvey C, Abel R, Bullen W, Hartman D. Effect of gemfibrozil and fenofibrate on the pharmacokinetics of atorvastatin. J Clin Pharmacol. 2011;51:378-88.

- 152. Unal A, Torun E, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kaya MG, Oymak O, Utas C. Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. Intern Med. 2008;47:1017-9.
- 153. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. Clin Ther. 2003;25:459-71.
- Buyukhatipoglu H, Sezen Y, Guntekin U, Kirhan I, Dag OF. Acute renal failure with the combined use of rosuvastatin and fenofibrate. Ren Fail. 2010;32:633-5.
- 155. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, Pember LJ, Reyderman L, Cutler DL, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. Curr Med Res Opin. 2004;20:1197-207
- 156. Gustavson LE, Schweitzer SM, Burt DA, Achari R, Rieser MJ, Edeki T, et al. Evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe: A phase I, open-label, multiple-dose, three-period crossover study in healthy subjects. Clin Ther. 2006;28:373-87.
- Harvengt C, Desager JP. Lack of pharmacokinetic interaction of colestipol and fenofibrate in volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1980;17:459-63.
- 158. Jones MR, Baker BA, Mathew P. Effect of colesevelam HCl on single-dose fenofibrate pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2004;43:943-50.
- 159. Reyderman L, Kosoglou T, Cutler DL, Maxwell S, Statkevich P. The effect of fluvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ezetimibe. Curr MedRes Opin. 2005;21:1171-9.
- 160. Reyderman L, Kosoglou T, Boutros T, Seiberling M, Statkevich P. Pharmacokinetic interaction between ezetimibe and lovastatin in healthy volunteers. Curr Med Res Opin. 2004;20:1493-500.
- Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, Suresh R, Zhu Y, Boutros T, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin. 2004;20:1185-95.
- 162. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:309-19.
- 163. Simard C, Poirier P. Ezetimibe-associated myopathy in monotherapy and in combination with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. Can J Cardiol. 2006;22:141-4.
- 164. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, Pember L, Boutros T, Maxwell SE, et al. Assessment of a multiple-dose drug interaction between ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor and gemfibrozil. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42:512-8.
- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005;44: 467-94.
- 166. Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. Am J Med. 2009;122:e1-2.
- Andrén L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:913-6.
- 168. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther. 2001;70:518-24.
- Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. Br J Clin Pharmacol. 2004;58:56-60.
- 170. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:384-90.

- 171. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. Clin Pharmacol Ther. 1998;63:397-402.
- 172. Ando H, Tsuruoka S, Yanagihara H, Sugimoto K, Miyata M, Yamazoe Y, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of pitavastatin and atorvastatin. Br J Clin Pharmacol. 2005;60:494-7.
- 173. Reddy P, Ellington D, Zhu Y, Zdrojewski I, Parent SJ, Harmatz JS, et al. Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. Br J Clin Pharmacol. 2011; 72:434-41
- 174. Koitabashi Y, Kumai T, Matsumoto N, Watanabe M, Sekine S, Yanagida Y, Kobayashi S. Orange juice increased the bioavailability of pravastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitor, in rats and healthy human subjects. Life Sci. 2006;78:2852-9.
- 175. Veeraputhiran M, Sundermeyer M. Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatin. Clin Lung Cancer. 2008;9:232-4.
- 176. O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, Beck J, Peng B, Dutreix C, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia. Br J Cancer. 2003;89: 1855-9.
- 177. Triscari J, Swanson BN, Willard DA, Cohen AI, Devault A, Pan HY. Steady state serum concentrations of pravastatin and digoxin when given in combination. Br J Clin Pharmacol. 1993;36:263-5.
- 178. Martin PD, Kemp J, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW. No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2002;42:1352-7.
- 179. Garnett WR, Venitz J, Wilkens RC, Dimenna G. Pharmacokinetic effects of fluvastatin in patients chronically receiving digoxin. Am J Med. 1994;96:84S-6.
- Donovan JM, Stypinski D, Stiles MR, Olson TA, Burke SK. Drug interactions with colesevelam hydrochloride, a novel, potent lipidlowering agent. Cardiovasc Drugs Ther. 2000;14:681-90.
- 181. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu X, Reyner EL, Zegarac EA, Randinitis EJ, Whitfield L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. J Clin Pharmacol. 2000;40:91-8.
- 182. Deng S, Chen XP, Cao D, Yin T, Dai ZY, Luo J, Tang L, Li YJ. Effects of a concomitant single oral dose of rifampicin on the pharmaco-kinetics of pravastatina in a two-phase, randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy Chinese male subjects. Clin Ther. 2009;31:1256-63.
- Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on pravastatin pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:181-7.
- 184. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:154-67.
- Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:592-7.
- 186. Zhang W, Deng S, Chen XP, Zhou G, Xie HT, He FY,et al.Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. Clin Ther. 2008;30:1283-9.
- Pennisi G, Vacante M, Russo C, Malaguarnera M. Rhabdomyolysis induced by rosuvastatin and sildenafil. South Med J. 2010;103: 1052-4.
- 188. Gutiérrez CA. Sildenafil-simvastatin interaction: possible cause of rhabdomyolysis? Am Fam Physician. 2001;63:636-7.
- Sawant RD. Rhabdomyolysis due to an uncommon interaction of ciprofloxacin with simvastatin. Can J Clin Pharmacol. 2009;16: e78-9.
- Cid Conde L, Silveria Cancela D. Rabdomiolisis probablemente causada por interacción entre efalizumab y pravastatina. Farm Hosp. 2007;31:135-6.

- 191. Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN, Fernald GH, Krishnan G, Castro V, et al. Detecting drug interactions from adverse-event reports: interaction between paroxetine and pravastatin increases blood glucose levels. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:133-42.
- 192. Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, Lasseter K, Gibson G, Schneck DW. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. J ClinPharmacol. 2005;45:927-34.
- 193. Ledl M, Hohenecker J, Francesconi C, Roots I, Bauer MF, Roden M. Acute myopathy in a type 2 diabetic patient on combination therapy with metformin, fenofibrate and rosiglitazone. Diabetologia. 2005;48:1996-8.
- Lewin JJ 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. Ann Pharmacother. 2002;36: 1546-9
- 195. Burtenshaw AJ, Sellors G, Downing R. Presumed interaction of fusidic acid with simvastatin. Anaesthesia. 2008;63:656-8.
- 196. Yuen SL, McGarity B. Rhabdomyolysis secondary to interaction of fusidic acid and simvastatin. Med J Aust. 2003;179:172.
- O'Mahony C, Campbell VL, Al-Khayatt MS, Brull DJ. Rhabdomyolysis with atorvastatin and fusidic acid. Postgrad Med J. 2008:84:325-7.
- Teckchandani S, Robertson S, Almond A, Donaldson K, Isles C. Rhabdomyolysis following co-prescription of fusidic acid and atorvastatin. J R Coll Physicians Edinb. 2010;40:33-6.
- 199. Marot A, Morelle J, Chouinard VA, Jadoul M, Lambert M, Demoulin N. Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. Acta Clin Belg. 2011;66:134-6.
- 200. Nägele H, Behrens S, Hashagen S, Azizi M. Rhabdomyolysis after addition of digitoxin to chronic simvastatin and amiodarone therapy. Drug Metabol Drug Interact. 2007;22:195-200.
- 201. Becquemont L, Neuvonen M, Verstuyft C, Jaillon P, Letierce A, Neuvonen PJ, et al. Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. Clin Pharmacol Ther. 2007; 81:679-84.
- 202. Roten L, Schoenenberger RA, Krähenbühl S, Schlienger RG. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. Ann Pharmacother. 2004;38:978-81.
- 203. de Denus S, Spinler SA. Amiodarone's role in simvastatin-associated rhabdomyolysis. Am J Health Syst Pharm. 2003;60:1791; author reply 1791-2.
- 204. Franz CC, Bruggisser M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Rhabdomyolysis associated with atorvastatin combined with amiodarone and fluconazole. Praxis (Bern 1994). 2011;100:273-84.
- 205. Justiniano M, Dold S, Espinoza LR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. J Clin Rheumatol. 2007;13:266-8.
- 206. Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. Ann Pharmacother. 2006;40:1466-9.
- 207. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. Ann Pharmacother. 2005;39:1368-9.
- 208. Alayli G, Cengiz K, Cantürk F, Durmu D, Akyol Y, Menek e EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. Ann Pharmacother. 2005;39:1358-61.
- 209. Sugie M, Kuriki A, Arai D, Ichikawa H, Kawamura M. A case report of acute neuromyopathy induced by concomitant use of colchicine and bezafibrate. No To Shinkei. 2005;57:785-90.
- 210. Atmaca H, Sayarlioglu H, Külah E, Demircan N, Akpolat T. Rhabdomyolysis associated with gemfibrozil-colchicine therapy. Ann Pharmacother. 2002;36:1719-21.
- 211. Martin PD, Schneck DW, Dane AL, Warwick MJ. The effect of a combination antacid preparation containing aluminium hydroxide and magnesium hydroxide on rosuvastatin pharmacokinetics. Curr Med Res Opin. 2008;24:1231-5.
- 212. Ucar M, Neuvonen M, Luurila H, Dahlqvist R, Neuvonen PJ, Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of

- simvastatin and simvastatin acid. Eur J Clin Pharmacol. 2004;59: 879-82.
- 213. Andreou ER, Ledger S. Potential drug interaction between simvastatin and danazol causing rhabdomyolysis. Can J Clin Pharmacol. 2003:10:172-4.
- 214. Stankovic I, Vlahovic-Stipac A, Putnikovic B, Cvetkovic Z, Neskovic AN. Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. Clin Ther. 2010;32:909-14.
- 215. Hsieh CY, Chen CH. Rhabdomyolysis and pancreatitis associated with coadministration of danazol 600 mg/d and lovastatin 40 mg/d. Clin Ther. 2008;30:1330-5.
- 216. Karonen T, Filppula A, Laitila J, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Gemfibrozil markedly increases the plasma concentrations of montelukast: a previously unrecognized role for CYP2C8 in the metabolism of montelukast. Clin Pharmacol Ther. 2010;88:223-30.
- 217. Karonen T, Neuvonen PJ, Backman JT. CYP2C8 but not CYP3A4 is important in the pharmacokinetics of montelukast. Br J Clin Pharmacol. 2012;73:257-67.
- 218. Karnik NS, Maldonado JR. Antidepressant and statin interactions: a review and case report of simvastatin and nefazodone-induced rhabdomyolysis and transaminitis. Psychosomatics. 2005;46:565-8.
- Skrabal MZ, Stading JA, Monaghan MS. Rhabdomyolysis associated with simvastatin-nefazodone therapy. South Med J. 2003;96: 1034-5.
- 220. Thompson M, Samuels S. Rhabdomyolysis with simvastatin and nefazodone. Am J Psychiatry. 2002;159:1607.
- 221. Shin KH, Kim TE, Kim SE, Lee MG, Song IS, Yoon SH, et al. The effect of the newly developed angiotensin receptor II antagonist fimasartan on the pharmacokinetics of atorvastatin in relation to OATP1B1 in healthy male volunteers. J Cardiovasc Pharmacol. 2011;58:492-9.
- 222. Allred AJ, Bowen CJ, Park JW, Peng B, Williams DD, Wire MB, et al. Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2011;72:321-9.
- 223. Gutiérrez CA. Sildenafil-simvastatin interaction: possible cause of rhabdomyolysis? Am Fam Physician. 2001;63:636-7.
- 224. Sawant RD.Rhabdomyolysis due to an uncommon interaction of ciprofloxacin with simvastatin.Can J Clin Pharmacol. 2009;16: e78-9.
- 225. Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, Mann J. Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. Int J Clin Pharmacol Ther. 2005;43:527-35.
- 226. Wu LX, Guo CX, Chen WQ, Yu J, Qu Q, Chen Y, et al. Inhibition of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 by quercetin: an in vitro and in vivo assessment. Br J Clin Pharmacol. 2012;73: 750-7.
- 227. Ayalasomayajula SP, Vaidyanathan S, Kemp C, Prasad P, Balch A, Dole WP. Effect of clopidogrel on the steady-state pharmacokinetics of fluvastatin. J Clin Pharmacol. 2007;47:613-9.
- 228. Van Luin M, Colbers A, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Verweijvan Wissen CP, Et al. Drug-drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:82-6.
- 229. Donovan JM, Kisicki JC, Stiles MR, Tracewell WG, Burke SK. Effect ofcolesevelam on lovastatin pharmacokinetics. Ann Pharmacother. 2002;36:392-7.
- 230. Zhou LX, Finley DK, Hassell AE, Holtzman JL. Pharmacokinetic interaction between isradipine and lovastatin in normal, female and male volunteers. J Pharmacol Exp Ther. 1995;273:121-7.
- Bao T, Blackford AL, Stearns V. Effect of simvastatin on the pharmacokinetics of anastrozole. Breast Cancer Res Treat. 2012;131: 709-11.
- 232. Foley-Comer AJ, Young AM, Russell-Yarde F, Jordan P. Aleglitazar, a balanced PPAR/agonist, has no clinically relevant pharmacokinetic interaction with high-dose atorvastatin or rosuvastatin. Expert Opin Investig Drugs. 2011;20:3-12.

- 233. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Spickermann J, Maares J, Schoetzau A, et al. Pharmacokinetic interactions between alitretinoin and ketoconazole or simvastatin or ciclosporin A. Clin Exp Dermatol. 2011;36 Suppl 2:24-8.
- 234. Hang W, Deng S, Chen XP, Zhou G, Xie HT, He FY, et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. Clin Ther. 2008;30:1283-9.
- 235. Derks M, Abt M, Parr G, Meneses-Lorente G, Young AM, Phelan M. No clinically relevant drug-drug interactions when dalcetrapib is co-administered with atorvastatin. Expert Opin Investig Drugs. 2010;19:1135-45.
- 236. Simonson SG, Martin PD, Warwick MJ, Mitchell PD, Schneck DW. The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:279-86.
- 237. Stern RH, Gibson DM, Whitfield LR. Cimetidine does not alter atorvastatina pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction. Eur J Clin Pharmacol. 1998;53:475-8.
- 238. Krishna R, Garg A, Jin B, Keshavarz SS, Bieberdorf FA, Chodake-witz J, et al. Assessment of a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between simvastatin and anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP)inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2009;67:520-6.
- 239. Sarich TC, Schützer KM, Dorani H, Wall U, Kalies I, Ohlsson L, et al. No pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction between atorvastatin and the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. J Clin Pharmacol. 2004;44:928-34.
- 240. Sunkara G, Reynolds CV, Pommier F, Humbert H, Yeh C, Prasad P. Evaluation of a pharmacokinetic interaction between valsartan and simvastatin in healthy subjects. Curr Med Res Opin. 2007;23: 631-40.
- 241. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:51-6.
- 242. Vaidyanathan S, Camenisch G, Schuetz H, Reynolds C, Yeh CM, Bizot MN, et al. Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren in combination with digoxin, atorvastatin, and ketoconazole in healthy subjects: the role of P-glycoprotein in the disposition of aliskiren. J Clin Pharmacol. 2008;48:1323-38.
- 243. Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens Res. 2005;28: 223-7.
- 244. Zhi J, Moore R, Kanitra L, Mulligan TE. Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine, and simvastatin) in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2003;43:428-35.
- 245. Simard C, O'Hara GE, Prévost J, Guilbaud R, Masseé R, Turgeon J. Study of the drug-drug interaction between simvastatin and cisapride in man. Eur J Clin Pharmacol. 2001;57:229-34.
- 246. McDonnell CG, Malkan D, Van Pelt FD, Shorten GD. Elimination of alfentanil delivered by infusion is not altered by the chronic administration of atorvastatin. Eur J Anaesthesiol. 2003; 20:662-7.
- 247. Marino MR, Vachharajani NN, Hadjilambris OW. Irbesartan does not affect the pharmacokinetics of simvastatin in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2000;40:875-9.
- 248. Stern RH, Smithers JA, Olson SC. Atorvastatin does not produce a clinicallysignificant effect on the pharmacokinetics of terfenadine. J Clin Pharmacol. 1998; 38:753-7.
- 249. Meyer BH, Scholtz HE, Müller FO, Luus HG, de la Rey N, Seibert-Grafe, et al. Lack of interaction between ramipril and simvastatin. Eur J Clin Pharmacol. 1994;47:373-5.
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. Circulation. 2004;109 Suppl 1:III50-7.

- 251. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol. 2006;97:52C-60C.
- 252. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Pharmacol Ther. 2006;112:71-105.
- 253. Rowan C. Clinical importance of the drug interaction between statins and CYP3A4 inhibitors (2010). Publicly accessible Penn Dissertations. Paper 283. Citado el 14-11-2012. Disponible en: http://repository.upenn.edu/edissertations/283.
- 254. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2006;80:565-81.





# **CARTAS AL DIRECTOR**

# Posible inducción a error en la dilución de noradrenalina

# Possible induction to mistake in the dilution of noradrenaline

#### Sr. Director:

La noradrenalina es una catecolamina utilizada en el ámbito hospitalario para restaurar, de forma urgente, la presión arterial en pacientes con hipotensión aguda.

La ficha técnica de un medicamento se considera una fuente bibliográfica de suficiente evidencia científica y soporte legal, por tanto, en ella debe recogerse —entre otros datos— la dilución del fármaco para la administración por vía intravenosa. En el caso que nos afecta, este hecho es extremadamente necesario dado que la noradrenalina, como ya hemos comentado, se emplea en situaciones de urgencia y la forma comercializada no está lista para su inmediata utilización.

Actualmente, coexisten comercializadas 5 especialidades farmacéuticas con dos concentraciones distintas, noradrenalina bitartrato al 0,1% y al 0,2%.

Tras revisar la información sobre la dilución encontrada en las fichas técnicas de las especialidades comercializadas, se aprecian diferencias en la concentración final que debe presentar la dilución que se prepara para su posterior administración. Si se siguen las indicaciones de la noradrenalina bitartrato al 0,1%¹ (añadir 8 mg de Noradrenalina bitartrato a 1 litro de solución de glucosa al 5%) se obtiene una concentración de 8 mcg/ml; sin embargo, con la dilución recomendada en la del 0,2%² (agregar 2 ml de Noradrenalina 2 mg/ml a 48 ml de dextrosa al 5%) la concentración es de 80 mcg/ml. Observamos que se obtiene una concentración final 10 veces superior en esta segunda presentación sin que aparentemente haya justificación entre las diferencias.

La dosis que se utiliza en los pacientes que presentan hipotensión por shock séptico varía en función del peso<sup>3</sup>; así pues, la dosis administrada al paciente no se ve condicionada por esta diferencia, si bien, es el volumen que se debe administrar al paciente de las distintas diluciones lo que varía. Puede provocar en último término un error de dosificación al paciente por una confusión entre la elección de la especialidad farmacéutica utilizada y las instrucciones de ficha técnica que se siguen como referencia para elaborar la dilución.

A raíz de este hallazgo y tras consultar con la unidad de cuidados intensivos (UCI) de otros tres hospitales de la comunidad, se comprobó que las concentraciones que manejan estos servicios (algunos de 200 mcg/ml o en ocasiones 400 mcg/ml de noradrenalina bitartrato) son superiores a las mencionadas anteriormente.

Si ponemos como ejemplo un paciente de 70 kg al que se le prescribe una dosis<sup>3,4</sup> de 0,2 mcg/kg/min de noradrenalina bitartrato, en perfusión durante 24 horas, estaríamos hablando de aportarle un volumen total de 2.500 ml en el caso de utilizar una concentración de 8 mcg/ml¹ de noradrenalina bitartrato (normalmente se utilizan ampollas al 0,1% y esta es la concentración que indica su ficha técnica) frente a los 100 ml que serían necesarios al utilizar una dilución de 200 mcg/ml de noradrenalina bitartrato (concentración utilizada en la UCI).

Además, este volumen —en la mayoría de los casos—viene aportado por una solución de glucosado al 5%, diluyente aconsejado en ficha técnica<sup>1-4</sup>; por consiguiente, si al volumen necesario para la administración de la noradrenalina se suman los volúmenes necesarios para la administración de otras medicaciones intravenosas, el resultado es un aporte excesivo de fluidos al paciente.

Un error de dosificación podría producirse como consecuencia del desabastecimiento temporal de noradrenalina al 0,1%. Este hecho puede conducir a que se adquiera temporalmente el mismo medicamento pero al 0,2%. Si los servicios que hacen uso de este fármaco no fueran informados o no percibieran este cambio en la concentración, continuarían preparando las diluciones según los protocolos elaborados, sin tener en cuenta que la dosis final que recibiría el paciente sería superior a la deseada.

Por consiguiente, el cambio de presentación debe evitarse y en caso de que no exista otra alternativa se elaborará una campaña informativa con los protocolos normalizados de trabajo que incorporen la presentación disponible con el fin de evitar errores en la preparación y administración.

# **Bibliografía**

- 1. Ficha técnica de la Noradrenalina bitartrato 1 mg/ml. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo = buscar
- Ficha técnica de la Noradrenalina tartrato 2 mg/ml. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo = buscar
- 3. BOT plus 2012. Consejo General Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Acceso 15 de enero de 2012.
- Micromedex® 2012-2013. Truven Health Analytics Inc. Acceso 15 de enero de 2012.

P. Taberner Bonastre, S. García Muñoz, A. Soriano Clemente y E. Soler Company

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

\* Autor para correspondencia. Correo electrónico: pitabo@hotmail.com (Pilar Taberner Bonastre).

Recibido el 14 de febrero de 2013; aceptado el 7 de octubre de 2013. DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.1064

Metahemoglobinemia secundaria a la administración tópica de anestésico local para depilación láser



Methaemoglobinaemia due to topical administration of local anesthetic for laser depilation

Sr. Director:

La metahemoglobinemia se produce por la oxidación del ión ferroso (Fe<sup>++</sup>) a ión férrico (Fe<sup>+++</sup>) dentro de la molécula de hemoglobina, alterando la capacidad para transportar oxígeno. La metahemoglobinemia puede ser hereditaria o más frecuentemente secundaria a la ingesta o a la absorción cutánea de un agente oxidante, entre los que se encuentran los anestésicos locales (benzocaína, prilocaína, lidocaína y otros)<sup>1,2</sup>. La metahemoglobinemia por prilocaína se basa en la producción de un metabolito, o-toluidina, responsable de la oxidación de hemoglobina. La capacidad de inducción de metahemoglobinemia por lidocaína no está bien demostrada, por lo que su uso como anestésico local parece más seguro<sup>3</sup>.

La gravedad de los síntomas depende del valor de metahemoglobina alcanzado, siendo en el individuo normal, inferior al 1% del total de hemoglobina, gracias a una beta-5-reductasa que en condiciones fisiológicas transforma la metahemoglobina en hemoglobina. La cianosis es el síntoma cardinal y más temprano, haciéndose aparente al alcanzar valores de metahemoglobina de 10% (1,5 g/dL). Cuando un paciente presenta cianosis, se realiza habitualmente una gasometría arterial y se mide la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>). Sin embargo, los resultados de estas pruebas, incluyendo la presión parcial de oxígeno, pueden resultar normales o casi normales en un paciente con metahemoglobinemia significativa<sup>1</sup>. La hipoxia desencadena una reacción simpática caracteri-

zada por ansiedad, irritabilidad y taquicardia. En una etapa avanzada (metahemoglobina > 30%) puede aparecer disnea, confusión, alteración en el estado de alerta, fallo cardiopulmonar, crisis convulsivas, coma y muerte si la cifra de metahemoglobina supera el 70%<sup>1,4</sup>.

Cuando los síntomas son leves, es suficiente la administración de oxígeno para maximizar la capacidad de transporte de oxígeno por parte de los hematíes. El tratamiento de elección de las formas graves de metahemoglobinemia, es el azul de metileno (1-2 mg/kg en perfusión intravenosa durante 3-5 min). La dosis puede repetirse (1 mg/kg) si la metahemoglobinemia no se resuelve en 30 minutos. Con la administración de azul de metileno, los valores de metahemoglobina deberían reducirse de forma significativa en menos de una hora<sup>1,5,6</sup>.

# Descripción del caso

Varón de 36 años, sin antecedentes médicos de interés, que acude al Servicio de Urgencias, por presentar parestesias en ambas extremidades superiores, acompañado de somnolencia. Dos horas antes de su ingreso, refiere la aplicación de 270 g (9 botes de 30 g) de crema anestésica EMLA® (lidocaína 2,5%, prilocaína 2,5%) para depilación láser en espalda, extremidades superiores e inferiores. El paciente estaba consciente y orientado, con tendencia al sueño y presentaba cianosis. Presentaba una presión arterial de 144/83 mmHg, frecuencia cardiaca 82 lpm y destacaba una SaO<sub>2</sub> basal de 91%, por lo que se inició oxigenoterapia hasta alcanzar SaO<sub>2</sub> 94%. El resto de la exploración fue normal. En las pruebas complementarias (RX de tórax y electrocardiograma) no se hallaron alteraciones patológicas significativas.

En la analítica de ingreso (4 horas tras la aplicación de EMLA®, ver Tabla 1), destaca nivel de metahemoglobina de 10.1%, por lo que fue diagnosticado de metahemoglobinemia grave secundaria a la administración tópica de EMLA® (lidocaína 2,5%, prilocaína 2,5%). Se inició la administración de 100 mg de azul de metileno por vía intravenosa en 10 minutos. Una hora tras la administración del antídoto, el nivel de metahemoglobina continuaba elevado (2,7%), presentando además alcalosis, por lo que fue valorado por el Servicio de Medicina Intensiva. Tras el traslado a dicha unidad, continuó oxigenote-

	Rango terapéutico	4 h tras aplicación de EMLA®	5 h tras aplicación de EMLA®	6 h tras aplicación de EMLA®	22 h tras aplicación de EMLA®	48 h tras aplicación de EMLA®
Metahemoglobina (%)	0-1,5	10,1	Administración	2,7	0,2	0,3
SaO <sub>2</sub> (%)	> 92	91	intravenosa de	94	96	97
pH	7,35-7,45	7,40	azul de metileno	7,50	7,36	7,31

rapia en mascarilla a alto flujo, mejorando la coloración cutáneo-mucosa y recuperando la  $SaO_2$  a 96%. Pasadas 24 horas tras la aplicación de EMLA®, el paciente permaneció hemodinamicamente estable y el nivel de metahemoglobina descendió a 0.2 %, por lo que se decidió el traslado al Servicio de Medicina Interna, donde dada su evolución favorable se decidió su alta, a los tres días tras su ingreso.

# Comentario

Se ha realizado una búsqueda en Pubmed cruzando las palabras clave: lidocaine, prilocaine y methemoglobinemia, y con los límites: Humans y Case Reports, encontrando 16 resultados, de los cuáles, sólo tres están descritos en adultos. La metahemoglobinemia tras la aplicación de EMLA® es una reacción adversa conocida, pero rara (<1/1000), descrita mayoritariamente en niños con dermatitis atópica o molusco contagioso<sup>5-7</sup>.

La crema EMLA® es un anestésico tópico, que requiere receta médica para su dispensación y se utiliza para disminuir el dolor de procedimientos cutáneos. Los efectos adversos son mínimos y se limitan a reacciones locales de la piel como palidez o enrojecimiento cutáneo. La dosis recomendada en adultos es de 1-2 gramos aplicados una hora antes de intervenciones dermatológicas<sup>4,5</sup>. Sin embargo, en otros procedimientos, como la depilación láser, la dosis máxima recomendada son 60 gramos y el área tratada máxima es de 600 cm<sup>2</sup> durante un mínimo de una hora<sup>5</sup>. Como particularidad del caso, destaca la alta dosis de crema autoaplicada, 270 gramos equivalente a una superficie de 2.700 cm<sup>2</sup>, claramente superior a la recomendada. Por tanto, nos encontramos ante un caso de sobredosificación, previa a una sesión de depilación láser. Es importante destacar que de los tres casos clínicos citados anteriormente, dos de ellos coincidían en este uso.

La sintomatología de la sobredosificación puede incluir cuadros neurológicos que en nuestro paciente se manifestaron como parestesias. El tratamiento de la sobredosificación recomendado en ficha técnica es la inyección intravenosa lenta de azul de metileno<sup>5</sup>.

La reacción adversa producida, no por utilización de un medicamento a dosis normales, sino por el abuso del mismo, se notificó al Centro Autonómico de Farmacovigilancia. La búsqueda en FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) con los siguientes criterios: «Emla» y medicamentos de igual composición, dio como resultado 27 notificaciones, entre las que destacan: 8 casos de metahemoglobinemia, 3 casos de sobredosificación acompañados de metahemoglobinemia (siendo nuestro caso uno nuevo) y un caso de somnolencia.

La relación causa-efecto se clasificó como probable según el algoritmo de Karch-Lasagna. La manifestación clínica se produjo 2 horas tras la aplicación de EMLA®, no existía causa alternativa y mejoró tras suspender el tratamiento y administrar el antídoto8.

Resumiendo, ante la presencia de un cuadro de cianosis de aparición brusca en un paciente adulto, que no mejora tras oxigenoterapia inicial, debe sospecharse una metahemoglobinemia de posible origen tóxico, especialmente debido al progresivo aumento de la depilación láser con aplicación previa de anestésicos locales y su fácil adquisición en oficina de farmacia, a pesar de requerir receta médica. Por ello, es importante notificar reacciones adversas e inspeccionar los fármacos que se dispensen sin receta, aún cuando esta se precise<sup>2,4</sup>.

# Bibliografía

- Nolla Salas J. Metahemoglobinemias adquiridas. Jano. 2006;1625: 33-6 [citado 30-01-2012]. Disponible en: http://www.jano.es/jano/ ctl\_servlet?\_f = 1350&id = 13004072
- Moreno Higueras M, López Robles MC, Giner Escobar MP, Cantero Hinojosa J. Metahemoglobinemia debida a la administración de anestésico local previa a depilación con láser. Med Clin (Barc). 2008; 131(5):198-9.
- 3. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesth Analq. 2009;108(3):837-45.
- Román L, Buño Soto A, Alcaide Martin MJ, Fernández Calle P, Oliver Sáez P. Mujer de 18 años con metahemoglobinemia tras utilización de crema anestésica tópica. Lab Clin. 2011;4(1):45-9.
- Ficha técnica de EMLA®. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/ consaem/fichastecnicas.do?metodo = detalleForm&version = new
- Carlavilla Martínez AB, Castelbón Fernández FJ, García Sánchez JI, Gracia Lorenzo V, Ibero Esparza C, et al, editores. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica: Hospital Universitario 12 de Octubre; 2007.
- Lidocaine/Prilocaine DRUGDEX® System. Drug Information [base de datos en internet] Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colo-

- rado [consultado 4/3/2012]. Disponible en: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian.
- 8. Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E, et al, editores. Farmacia Hospitalaria: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. 3ª edición; Tomo 1:597-8.

M. Esteban-Sánchez, A. Izquierdo-Gil y M.ª Fe Hurtado-Gómez

Servicio de Farmacia. Hospital San Pedro. Logroño. España.

\* Autor para correspondencia. Correo electrónico: mar.esteban.sanchez@gmail.com (Marta Esteban-Sánchez).

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 9 de octubre de 2013. DOI: 10.7399/FH.2013.37.6.969

# FE DE ERRATAS

En relación al artículo publicado en el número 5 en la sección de Casos clínicos titulado "Toxicodermia por bendamustina: elaboración de un protocolo de desenbilización" por un error que quisiéramos hacer constatar se omitió por error la tabla I del artículo que es la siguiente:

**Tabla 1.** Soluciones y esquema de administración del protocolo de desenbilización

Solución	Concentración solución (mg/ml)	Velocidad (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen administrado (ml)	Dosis administrada (mg)
Solución A (1/100)		4	15	1	0,003726
	0,003726 mg/ml	10	15	2,5	0,009315
		20	15	5	0,01863
		40	15	10	0,03726
		Totales	60	18,5	0,068931
Solución B (1/10)		10	15	2,5	0,09315
	0,03726 mg/ml	20	15	5	0,1863
		40	15	10	0,3726
		80	15	20	0,7452
		Totales	60	37,5	1,39725
		20	15	5	1,863
5 L .// 5	0,37 mg/ml	40	15	10	3,726
Solución C (1/1)		80	15	20	7,452
(1/1)		160	171,375	461	171,7686
		Totales	216,375	496	184,8096
			336,75		286,2758





# ÍNDICE DE AUTORES (Vol. 37-2013)

Α

Abajo del Álamo C., 510 Aguiar R., 85 Aguirre C., 65 Ais Larisgoitia A., 151 Albert Marí A., 143 Alcaide M.a, 335 Alegre del Rey E., 273 Alfaro-Lara E. R., 388, 406 Álvarez-Arroyo L., 27 Álvarez de Toledo F., 74 Álvarez del Vayo C., 161 Álvarez Méndez A., 88 Álvarez Payero M., 59 Amariles P., 539 Antequera-Lardón T., 35 Aparicio Fernández M. A., 469 Apiñaniz Apiñaniz R., 166 Arenas Villafranca J. J., 412 Arías Ríos R., 128 Arocas Casañ V., 494 Asensio A., 135 Asuero M., 209

# В

Baena Cañada J. M., 342
Ballesteros Cabañas G. I., 88
Bargues Ruiz J. A., 50
Barreda-Hernández D., 236
Barreira-Hernández D., 236
Barrett A., 307
Barrueco N., 175
Bartual Lobato E., 514
Bautista Paloma J., 273
Becerril Moreno F., 514
Belchi-Hernández J., 499
Bermejo Lorero B., 78
Bermejo Vicedo T., 263, 265, 469
Bernañ-González D, 406
Blanes M., 135

Boqué C., 135 Borrás Blasco J., 192, 286 Buontempo F., 103 Bustamante Munguira E., 514 Bustos-Fierro C., 4

# C

Caba I., 15

Cabello-Muriel A., 35, 156 Cáceres Guido P., 441 Calderón-Acedos C., 428 Calleja-Hernández M. Á., 499 Calvo M.ª V., 15 Camañas-Troyano C., 95, 428 Campany Herrero D., 335 Canteras M., 499 Caribé R. A., 383 Carmena Carmena J., 419 Casado M. Á., 240 Castillo I., 135 Castillo Romero I., 151 Castro I. J., 88 Catalá-Pizarro R. M.ª, 95 Cebollero de Torre A., 521 Centelles Ruiz M., 88 Cervera M., 15 Chamorro-de-Vega E., 388 Chaves G. R., 383 Chiapetta D. A., 103 Climent Florez B., 394 Climente-Martí M., 419 Clopés Esela A., 273 Collado Borrell R., 426 Comas Sugrañes D., 399 Contreras E., 209 Corcostegui Santiago B., 170 Correa Ballester M., 198 Cortés-Carmona C., 342 Crespillo Romero F. A., 263 Crespo Diz C., 521 Cruz Guerrero D., 339

Cruz-Pardos S., 271 Cuellar-Olmedo L. Á., 340

# D

Davies A., 307
Delgado-Sánchez O., 27
De Castro Chivato R., 88
De la Fuente Honrubia C., 482, 530
De la Puerta R., 161
De la Rubia Nieto A., 494
De Salas-Cansado M., 41
Del Olmo Revuelto M.<sup>a</sup> A., 340
Delgado Sánchez O., 345
Desongles-Corrales T., 406
Díaz Gómez E., 295
Dilla T., 307
Dip M., 441
Dudley A., 41

# Ε

Edo Solsona M.ª D., 178 Escobar Rodríguez I., 175 Escudero Ortiz V., 111 Escudero Vilaplana V., 151 Espuny Miró A., 269 Esteban González E., 77 Esteban-Sánchez M., 559

# F

Faus Felipe V., 412
Fernández de Palencia Espinosa M. A., 494
Ferrándiz L., 366
Ferro A., 348
Figueras Suriol A., 399
Font Noguera I., 178
Forcano García M., 198
Fraga Fuentes M.ª D., 273
Franco D., 539
Frías C., 240

G

Galán Ramos N., 81

Galván-Banqueri M., 83, 388, 406

García M., 65

García Díaz B., 175, 394

García-Erce J. A., 209

García Fernández V., 72

García-Llopis P., 50

García Martínez T., 337

García-Molina C., 35, 156

García Muñoz S., 558

García-Poza P., 271

García-Rodicio S., 15, 340

García Rodríguez M., 267

García Verdejo J. A., 514

Garrido Arévalo M., 72

Garrido Corro B., 494

Garriga Biosca R., 339

Gascón-Cánovas J. J., 156

Gaspar Carreño M., 450

Gastaldo Simeon R., 81

Gavião Prado C., 450

Gavira Moreno R., 434

Gázquez Pérez R., 434

Genua M.ª I., 348

Gil J., 358

Gil Alegre M.ª E., 175

Giménez E., 85

Giménez N., 300

Giner Serrer E. J., 192, 286

Gómez M.ª E., 15

Gómez Barrera M., 192, 240, 286

Gómez-Lobon A., 81

Gómez Navarro R., 198

Gomis P., 15

González J. D., 85

González Álvarez A., 192, 286

González Bermejo D., 482, 530

González-Bueno J., 388

González-Carrascosa Vega T., 342

González García P., 198

González-Gay M. A., 351

González Manzano R., 111

González Orts I., 173

González Rosa V., 434

González Sales M., 111

Grande C., 182

Greciano V., 482

Guglieri-López B., 419

Gulín Dávila J., 351

Gutiérrez F., 539

Gutiérrez Nicolás F., 434

Gutiérrez Urbón J. M.ª, 534

#### Н

Heiniger Mazo A. I., 317

Henao Y., 539

Hermosilla M.ª M., 135

Hernández Martín J., 198

Hidalgo Correas F. J., 72, 394

Hincapie J., 539

Horta Hernández A., 295

Huete T., 307

Hurtado García R., 267

Hurtado Gómez M.ª F., 166, 559

Ibáñez J., 182

Ibáñez Benages E., 337

Ibarra Barrueta O., 424

Illaro Uranga A., 1

Imvetarza O., 441

Iniesta-Navalón C., 35, 156

Izquierdo-Gil A., 559

Jiménez Hernández M. P., 75

Jiménez Lozano I., 322, 335

Jiménez-Kairuz A. K., 4

Jiménez Torres N. J., 143

Jimeno F. J., 65

Jodar Masanes R., 399

Juárez Jiménez J. C., 322

Labrada González E., 72

Lamas Díaz M.ª J., 345

Lampón N., 79

Lavaredas A., 161

Lázaro López A., 295

Leal-Noval S. R., 209

Linares Mondéjar P., 534

Llau J. V., 209

Lluch-Colomer A., 406

López Briz E., 273

López-González A. M., 168

López Lunar E., 175

López-Montenegro Soria M.ª Á., 143

López Tinoco M.ª J., 50

López Vega J. M., 77

Luis Hidalgo M. M., 421

Luque Infantes R., 78

# М

Macías Saint-Gerons D., 482, 530

Maigues Llácer F. J., 489

Manso G., 65

Manzo P. G., 4

March López P., 339

Marcos-Pérez G., 236

Margusino Framinan R., 1

Márquez Peiró J. F., 173, 450

Martí-Gil C., 236

Martín Conde M.ª T., 276

Martín González A., 510

Martin Herranz I., 534

Martínez Bautista M.ª J., 342

Martínez García M., 260, 421

Martínez Iturriaga S., 166

Martínez-Jiménez S., 406

Martínez-López de Castro N., 59

Martínez-Martínez F., 499

Martínez Navarro E., 111

Martínez-Santana V., 168

Mato G., 441

Méndez Cabaleiro N., 399

Mendoza Otero F., 10

Merino de Cós P., 514

Mirchandani Jagwani J. N., 128

Monsalve M., 539

Montañés Pauls B., 337

Monte Boguet E., 276

Monterde J., 335

Montero Hernández M., 178

Monteverde M., 441

Moral V., 209

Morano R., 358

Moreno Carvajal M.ª T., 434

Moreno Gómez A. M., 469

Moreno-Ramírez D., 366

Moretton M. A., 103

Moriel-Sánchez M.a., 95, 428

Morillo Verdugo R., 1, 276

Muñoyerro M.ª D., 366

Muñoz M., 209

Muñoz Bertrán E. D., 269

Muñoz Castillo I. M., 317

# N

Nájera-Pérez M.ª D., 499

Navarro Ferrer F., 450

Navarro Ruiz A., 521

Nieto Guindo M., 412

# 0

Ojea M.ª A., 135 Olivera M. E., 4 Ollero-Baturone M., 83 Ordóñez L., 65 Ortega Eslava A., 273 Ortiz Pareja M., 317 Otero López M. J., 469 Oyäquez I., 240

#### P

Padullés Zamora N., 399 Palacios Zabalza I., 170 Palau J., 182 Palomo Cobos L., 469 Páramo J. A., 182, 209 Parrondo J., 182 Pedraza L., 15 Peña Cabia S., 394 Peral Aguirregotia J., 170 Pérez Encinas M., 426 Pérez Parente D., 59 Pérez Ruixo C., 111 Pérez Ruixo J. J., 111 Pérez-Serrano Lainosa M. D., 260, 421 Pichel-Loureiro A., 59 Piñeiro G., 15 Plata Paniagua S., 151 Plaza Aniorte J., 269 Pocognoni J. D., 383 Pons Busom M., 88 Poveda Andrés J. L., 178, 345, 521 Pozuelo González C., 482

# Q

Queralt Gorgas M., 240 Quintana M., 209 Quintana S., 300 Quintana Bergara B., 50 Quintana Holgado A., 75 Quintero Pichardo E., 372 Quiroga E., 103

# R

Ramió Montero E., 88 Ramírez E., 41 Ramírez-Soto G., 366 Rebollo Liceaga J., 111 Redondo-Capafons S., 300, 339 Reig Valero R., 337 Rentero-Redondo L., 35, 156 Ricote Lobera I., 394 Riva N., 441 Roch Ventura M.ª A., 337 Rodríguez González C., 151 Rodríguez-Penin I., 15 Rodríguez Vargas B., 265 Román A., 358 Román González N., 75 Romero Domínguez R., 412 Ros Martínez M., 514 Rousseau M., 441 Rovira J., 85 Ruano Camps R., 317 Ruiz Antorán M.ª B., 41 Ruiz Ramos J., 178

#### S

Sacristán J. A., 307
Sagalés M.ª, 15
Salgueiro M. E., 65
Sánchez Alcaraz A., 50
Sánchez Cuervo M., 263
Sánchez-García F. J., 271
Sánchez-Quiles I., 499
Sánchez Rubio Fernández L., 166
Sánchez-Sánchez T., 168
Sangrador Pelluz C., 260, 421, 489
Sanjurjo Sáez M., 151
Santos Mena B., 394
Santos Pérez M.ª I., 340

Santos-Ramos B., 83, 388
Santos-Rubio M. D., 406
Sanz Márquez S., 426
Schaiquevich P., 441
Sculpher M., 307
Seco-Melantuche R., 27
Seguí M. Á., 240
Segura-Bedmar M.ª., 428
Selva Otaolaurruchi J., 173
Selvi Sabater P., 269
Serna Pérez J., 265
Sirvent M., 15
Soler-Company E., 260, 421, 431, 489, 558
Soriano Clemente A., 558
Souza I. A., 383

# Т

Taberner Bonastre P., 558 Torrico Martín F., 450 Tortajada Goitia B., 412 Tudela Ortells V., 450 Tutor J. C., 79

# U

Ucha-Samartín M., 59 Urbieta Sanz E., 35, 156

#### ٧

Valenzuela Jiménez B., 111
Valero Alcocer V. E., 173
Vázquez A., 15
Vázquez-López C., 59
Ventura-Cerdá J. M., 419
Ventura Valares M.ª G., 175
Vial Escolano R., 198
Vicente Sánchez M.ª P., 482, 530
Vicente Valor M.ª I., 50
Vidales Mancha I., 317
Vilardell Navarro N., 300
Villa G., 182, 358
Viña Romero M.ª M., 434



# ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE (Vol. 37-2013)

#### Accesibilidad

El visado en un hospital de tercer nivel, 406

#### Acciones de mejora

Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado, 15

#### Acontecimiento adverso a medicamentos

Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina interna para detectar efectos adversos, 35

#### **Adalimumab**

Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías, 192

Adalimumab *versus* etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad, 286

Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral, *351* 

# Adecuación prescripción clínica

Análisis de la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria tras intervención farmacéutica, 372

#### Adherencia terapéutica

Adherencia y toxicidad de los inhibidoresde la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica, 434

# Agonistas receptor de trombopoyetina

Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina, 182

# **AINEs**

Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs, 499

# Alternativas a la transfusión

2013: Documento "Sevilla" de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica, 209

#### **Amiloidosis primaria**

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, 322

#### Análisis coste-efectividad

Adalimumab *versus* etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad, 286

# Análisis de impacto presupuestario

Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías, 192

#### **Anciano**

Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario, 156

#### **Anemia**

2013: Documento "Sevilla" de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica, 209

#### Angioedema hereditario

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo, 521

# Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Evaluación de la utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial, 394

#### **Apertura**

Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura, 450

### Área de pacientes externos

Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos, 295

# Artritis reumatoide

Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías, 192 Adalimumab *versus* etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad, 286

# Asma grave persistente

Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente, 399

# Atención farmacéutica

Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmacéutica al paciente VIH+, 276

#### Automatización

Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos, 469

#### Autotrasplante progenitores hematopoyéticos

Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante, 317

#### **B-lactámico**

Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs, 499

#### Calidad

Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmacéutica al paciente VIH+, 276

El visado en un hospital de tercer nivel, 406

#### Cáncer

Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España, 240

#### Clobazam

Suspensiones extratemporáneas de clobazam para uso pediátrico preparadas a partir de tabletas disponibles comercialmente y fármaco puro, 103

# Comité Ético de Investigación Clínica

Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica, 300

#### Comisión de Farmacia y Terapéutica

Evaluación de nuevos medicamentos en un hospital terciario mediante el empleo de una herramienta normalizada, 388

#### Comunicación

Counseling: una herramienta para la mejora de la comunicación con el paciente, 236

### Conciliación

Prescripción electrónica de Atención Primaria, ¿una herramienta fiable para conciliar medicación al ingreso hospitalario?, 510

#### Conciliación de la medicación

Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación, 514

#### Conocimiento

Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs, 499

#### Conservación de fármacos

Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura, 450

# Contabilidad analítica

Análisis cuantitativo de la variabilidad del gasto farmacéutico en unidades de Dermatología, 366

### Contractura de Dupuytren

Utilización de recursos sanitarios y costes asociados a la fasciectomía en la enfermedad de Dupuytren en España, 41

# Coste de los fármacos

Conocimiento del coste de los tratamientos dispensados desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria y percepción del estado de salud, 50

#### Coste-efectividad

Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España, 240

Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea: análisis de coste-efectividad basado en un modelo español, 307

#### Costes

Utilización de recursos sanitarios y costes asociados a la fasciectomía en la enfermedad de Dupuytren en España, 41

#### Counseling

Counseling: una herramienta para la mejora de la comunicación con el paciente, 236

#### Crecimiento

Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, 161

#### Cromatografía líquida de alta eficacia

Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua, 10

#### Cuestionario

Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica, 300

# **Daptomicina**

Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por *Staphylococcus aureus*, 534

### **Darunavir**

Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria, 151

#### Deficiencia adquirida de factor VIII

Hemofilia adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab, 494

# Dermatología

Análisis cuantitativo de la variabilidad del gasto farmacéutico en unidades de Dermatología, 366

# Diagnóstico

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo, 521

# Discrepancias

Prescripción electrónica de Atención Primaria, ¿una herramienta fiable para conciliar medicación al ingreso hospitalario?, 510

# **Disease Activity Score 28**

Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad, 286

# Dispensación

Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos, 469

#### **Docetaxel**

Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel, 88

#### **Dosis altas**

Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por *Staphylococcus aureus*, 534

# Drogas antiepilépticas

Suspensiones extratemporáneas de clobazam para uso pediátrico preparadas a partir de tabletas disponibles comercialmente y fármaco puro, 103

#### **Efectividad**

Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, 161

#### **Eficacia**

Estudio de utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib, 95

Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente, 399

#### **Eficiencia**

Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España, 240

#### Electrolitos

Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, 128

#### Eltrombopac

Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina, 182

#### **Encuesta**

Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs, 499

### **Entrevista**

Counseling: una herramienta para la mejora de la comunicación con el paciente, 236

### **Envases multidosis**

Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura, 450

# **Epilepsia**

Suspensiones extratemporáneas de clobazam para uso pediátrico preparadas a partir de tabletas disponibles comercialmente y fármaco puro, 103

#### Errores de medicación

Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina interna para detectar efectos adversos, 35

Medida de la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, 143

Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario, 156

Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia, 198

Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación, 514

# Errores de medicación/prevención y control

Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos, 469

#### España

Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea: análisis de coste-efectividad basado en un modelo español, 307

# Espectrometría de masas

Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua, 10

# Espondiocartropatías

Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías, 192

#### **Estabilidad**

Evaluación de la estabilidad de un jarabe de hidrato de cloral al 7% en envases mono y multidosis bajo condiciones ambiente y de refrigeración, 4

Suspensiones extratemporáneas de clobazam para uso pediátrico preparadas a partir de tabletas disponibles comercialmente y fármaco puro, 103

Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura, 450

#### Estándares de calidad

Medida de la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, 143

#### Estándares de práctica

Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado, 15

### Estudio de estabilidad

Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua, 10

#### Estudio de utilización de fármacos

Evaluación de la utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial, 394

# **Etanercept**

Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías, 192

Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad, 286

Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral, *351* 

#### **Etravirina**

Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria, 151

### Evaluación de la calidad

Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado, 15

# Evaluación de tecnologías sanitarias

Evaluación de nuevos medicamentos en un hospital terciario mediante el empleo de una herramienta normalizada, 388

# Evaluación económica

Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina, 182

#### **Evolución**

Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, 161

#### Factor de necrosis tumoral

Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral, *351* 

#### **Farmacocinética**

Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G, *111* 

Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por *Staphylococcus aureus*, 534

#### **Farmacodinámica**

Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por *Staphylococcus aureus*, 534

#### Farmacoeconomía

Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, 358

## Fármacos inmunomoduladores

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, 322

## Farmacovigilancia

Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico, 441

## Fasciectomía

Utilización de recursos sanitarios y costes asociados a la fasciectomía en la enfermedad de Dupuytren en España, 41

#### Fibrinógeno

2013: Documento "Sevilla" de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica, 209

## **Fluidoterapia**

Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, 128

#### Formulación

Evaluación de la estabilidad de un jarabe de hidrato de cloral al 7% en envases mono y multidosis bajo condiciones ambiente y de refrigeración, 4

# **Gases medicinales**

Análisis de la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria tras intervención farmacéutica, 372

## Gasto farmacéutico

Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias, 59 Análisis cuantitativo de la variabilidad del gasto farmacéutico en unidades de Dermatología, 366

#### Gastrostomía

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patología víricas: VIH, VHB y VHC, 412

## Genotipo

Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G, *111* 

## Gestión de la seguridad/métodos

Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos, 469

## Gestión del riesgo

Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación, 514

# Guía farmacoterapéutica

Evaluación de nuevos medicamentos en un hospital terciario mediante el empleo de una herramienta normalizada, 388

## Hemofilia adquirida A

Hemofilia adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab, 494

## Hemoglobina

2013: Documento "Sevilla" de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica, 209

# **Hepatitis B**

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patología víricas: VIH, VHB y VHC, 412

#### **Hepatitis C**

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patología víricas: VIH, VHB y VHC, 412

Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica, 489

#### Hipernatremia

Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, 128

#### Hipertensión arterial pulmonar

Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, 358

## **Hipolipemiantes**

Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada, 539

# Hiponatremia

Efectividad y adecuación de la prescripción de tolvaptán en pacientes hospitalizados, 178

#### **Indicadores**

Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmacéutica al paciente VIH+, 276

#### Indicadores de calidad

Medida de la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, 143

## Indicadores de monitorización

Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado, 15

#### Infecciones

Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral, *351* 

#### Infliximab

Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral, *351* 

#### Inhibidores del factor de necrosis tumoral

Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías, 192

# Inhibidores del factor de necrosis tumoral alta

Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad, 286

#### **Inmunosupresores**

Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico, 441

## Insuficiencia cardíaca

Efectividad y adecuación de la prescripción de tolvaptán en pacientes hospitalizados, 178

## Integración del farmacéutico

Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias, 59

## Interacción medicamentosa

Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva, 383 Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica.

## Interferón pegilado alfa-2a

Revisión estructurada, 539

Hemofilia adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab, 494

## Intervenciones farmacéuticas

Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos, 295

# Investigación

Calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria, 482

Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España, 530

#### Irinotecán

Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G, *111* 

#### Isoforma

Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G, *111* 

#### Jarabe de hidrato de cloral

Evaluación de la estabilidad de un jarabe de hidrato de cloral al 7% en envases mono y multidosis bajo condiciones ambiente y de refrigeración, 4

#### Lenalidomida

Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español, 135

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, 322

## Leucemia linfocítica crónica

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, 322

## Leucemia mieloide crónica

Adherencia y toxicidad de los inhibidoresde la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica, 434

#### Maraviroc

Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria, 151

# Medicamento de alto riesgo

Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario, 156

# Mielofibrosis

Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español, 135

# Mielofibrosis primaria

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, 322

## Modelos económicos

Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, 358

## Movilización progenitores hematopoyéticos

Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante, 317

## **Neoplasias mieloproliferativas**

Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español, 135

#### **NONMEM**

Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G, *111* 

#### Normativa

Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España, 530

#### Notificación espontánea

La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España, 65

#### Observacional

Calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria, 482

Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España, 530

## Off label

El visado en un hospital de tercer nivel, 406

#### **Omalizumab**

Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente, 399

## Oncología

Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G, *111* 

Medida de la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, 143

Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España, 240

#### Oxigenoterapia continua domiciliaria

Análisis de la prescripción de oxigenoterapia continua domiciliaria tras intervención farmacéutica, 372

#### Paciente crítico

Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación, 514

## **Pacientes**

La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España, 65

## **Pacientes ingresados**

Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina interna para detectar efectos adversos, 35

## **Paclitaxel**

Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel, 88

## Pediatría

Evaluación de la estabilidad de un jarabe de hidrato de cloral al 7% en envases mono y multidosis bajo condiciones ambiente y de refrigeración, 4

Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico, 441

#### **Penicilina**

Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs, 499

#### Personal investigador

Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica, 300

## **Plerixafor**

Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante, 317

#### **Polimedicado**

Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario, 156

#### **Polimorfismo**

Influencia de los polimorfismos genéticos en *UGT1A1*, *UGT1A7* y *UGT1A9* sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G, *111* 

#### Posautorización

Calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria, 482

## Práctica clínica

Evaluación de la utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial, 394

#### **Prasugrel**

Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea: análisis de coste-efectividad basado en un modelo español, 307

## Problemas de deglución

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patología víricas: VIH, VHB y VHC, 412

# Problemas relacionados con asociados a la medicación

Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos, 295

## Problemas relacionados con los medicamentos

Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias, 59

#### Protocolo clínico

Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica, 300

## PTI

Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina, 182

## **Rabdomiolisis**

Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada, 539

#### Raltegravir

Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria, 151

#### Reacción adversa (RAM)

Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica, 489

## Reacción alérgica cruzada

Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs, 499

# Reacción de hipersensibilidad

Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel, 88

#### Reacciones adversas a medicamentos

La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España, 65

#### Relación profesional sanitario-paciente

Counseling: una herramienta para la mejora de la comunicación con el paciente, 236

#### Rituximab

Hemofilia adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab, 494

#### Satisfacción de los pacientes

Conocimiento del coste de los tratamientos dispensados desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria y percepción del estado de salud, 50

## Satisfacción personal

Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica, 300

#### Sedación

Evaluación de la estabilidad de un jarabe de hidrato de cloral al 7% en envases mono y multidosis bajo condiciones ambiente y de refrigeración, 4

## Seguimiento farmacoterapéutico

Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina interna para detectar efectos adversos, 35

## Seguridad

Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente, 399 Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica, 489

Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación, 514

# Seguridad del paciente

Medida de la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, 143

Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario, 156

Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs, 499

## **Sepsis**

Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva, 383

# Servicio de Farmacia Hospitalaria

Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura, 450

#### Servicios de farmacia

Conocimiento del coste de los tratamientos dispensados desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria y percepción del estado de salud, 50

## Síndrome coronario agudo

Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea: análisis de coste-efectividad basado en un modelo español, 307

# Síndrome inadecuado de secreción de hormona antidiurética (SIADH)

Efectividad y adecuación de la prescripción de tolvaptán en pacientes hospitalizados, 178

## Síndrome mielodisplásico

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, 322

# Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Evaluación de la utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial, 394

# Sistemas de medicación, hospital/organización y administración

Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos, 469

#### Somatropina

Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, 161

## Sonda nasogástrica

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patología víricas: VIH, VHB y VHC, 412

#### Soporte nutricional especializado

Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado, 15

## Sorafenib

Estudio de utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib, 95

#### **SARM**

Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por *Staphylococcus aureus*, 534

## Supervivencia

Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España, 240

#### Suspensión oral pediátrica

Suspensiones extratemporáneas de clobazam para uso pediátrico preparadas a partir de tabletas disponibles comercialmente y fármaco puro, 103

# Talidomida

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, 322

#### Telaprevir

Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica, 489

## **Tiaprida**

Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua, 10

#### **TKIs**

Adherencia y toxicidad de los inhibidoresde la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica, 434

#### Tolvaptán

Efectividad y adecuación de la prescripción de tolvaptán en pacientes hospitalizados, 178

#### Toma de decisiones

Evaluación de nuevos medicamentos en un hospital terciario mediante el empleo de una herramienta normalizada, 388

## Toxicidad farmacológica

Estudio de utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib, 95

## **Trasplante**

Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico, 441

#### Trastornos en la deglución

Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia, 198

## **Tratamiento**

Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, 161

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo, 521

## Tratamiento antiviral

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patología víricas: VIH, VHB y VHC, 412

#### Tratamiento antirretroviral

Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria, 151

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patología víricas: VIH, VHB y VHC, 412

## Tratamiento domiciliario

Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario, 156

Prescripción electrónica de Atención Primaria, ¿una herramienta fiable para conciliar medicación al ingreso hospitalario?, 510

# Triple terapia

Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica, 489

# Trombocitopenia

Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados, 27

## Trombocitopenia inducida por fármacos

Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados, 27

#### **Tuberculosis**

Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral, 351

#### Unidad de Terapia Intensiva

Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva, 383

## **Urgencias**

Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias, 59

## Uso compasivo

Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español, 135

#### Utilización de fármacos

Estudio de utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib, 95

#### Utilización de recursos sanitarios

Utilización de recursos sanitarios y costes asociados a la fasciectomía en la enfermedad de Dupuytren en España, 41

#### Validación

Prescripción electrónica de Atención Primaria, ¿una herramienta fiable para conciliar medicación al ingreso hospitalario?, 510

### Validación farmacéutica

Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados, 27

## Valor analítico

Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina interna para detectar efectos adversos, 35

## Variabilidad de la práctica clínica

Análisis cuantitativo de la variabilidad del gasto farmacéutico en unidades de Dermatología, 366

# Vías de administración

Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia, 198

#### VIH

Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria, 151

Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmacéutica al paciente VIH+, 276

Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patología víricas: VIH, VHB y VHC, 412

## Virus de la hepatitis C

Hemofilia adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab, 494

#### Visado

El visado en un hospital de tercer nivel, 406



# ÍNDICE GENERAL (Vol. 37-2013)

#### VOL. 37. ENERO-FEBRERO 2013. N.º 1

#### **EDITORIAL**

Hacia un nuevo modelo de práctica asistencial en la atención farmacéutica al paciente VIH+, 1

Ramón Morillo Verdugo, Aitziber Illaro Uranga y Luis Margusino Framinan

## **ORIGINALES**

Stability evaluation of 7 % chloral hydrate syrup contained in mono and multi-dose bottles under room and refrigeration conditions, 4

C. Bustos-Fierro, M. E. Olivera, P. G. Manzo y Álvaro K. Jiménez-Kairuz

- Estudio de estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua, 10
   Francisco Mendoza Otero
- Indicadores de monitorizacion del proceso de soporte nutricional especializado, 15

Mariola Sirvent, María Victoria Calvo, María Sagalés, Isaura Rodríguez-Penin, Mercedes Cervera, Guadalupe Piñeiro, Sonsoles García-Rodicio, Pilar Gomis, Isabel Caba, Amparo Vázquez, María E. Gómez y Luis Pedraza

 Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados, 27

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

• Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina interna para detectar efectos adversos, 35

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

- Utilización de recursos sanitarios y costes asociados a la fasciectomía en la enfermedad de Dupuytren en España, 41
   Marina de Salas-Cansado, María Belén Ruiz Antorán,
   Elena Ramírez, Antonio Dudley, y el grupo colaborativo
- Conocimiento del coste de los tratamientos dispensados desde el servicio de farmacia hospitalaria y percepción del estado de salud, 50

Paula García Llopis, Belén Quintana Vergara, Mª Isabel Vicente Valor, Mª Jesús López Tinoco, J. Adrià Bargues Ruiz y Agustín Sánchez Alcaraz

 Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias, 59 Marisol Ucha-Samartín, A. Pichel- Loureiro, C. Vázquez- López, M. Álvarez Payero, D. Pérez Parente, N. Martínez-López de Castro

## **REVISIÓN**

• La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España, 65

M. Esther Salgueiro, Francisco J. Jimeno, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Lucía Ordoñez y Gloria Manso

# **CASOS CLÍNICOS**

 Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina, 72

V. García Fernández, M. Garrido Arévalo, E. Labrada González y F. J. Hidalgo Correas

#### **CARTAS AL DIRECTOR**

• Carta al director, 74 Flor Alvarez de Toledo

• Carta al director, 75

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

- Comentarios acerca de un editorial relativo a vinflunina, 77
- Experiencia de un Servicio de Farmacia Hospitalario en la participación de un ensayo clínico independiente de la Industria Farmacéutica, elaborando y distribuyendo la medicación en investigación, 78

Beatriz Bermejo Lorero y Rosario Lugue Infantes

- Concentraciones séricas valle de ácido valproico estimadas a partir de concentraciones 12 horas post-dosis en pacientes tratados con Depakine® Crono, 79
   N. Lampón y José Carlos Tutor
- Necrolisis epidérmica tóxica por alopurinol. A propósito de un caso, 81

Ana Gomez-Lobon, Nuria Galan Ramos y Rosa Gastaldo Simeon

Comentario al artículo: "Programa de atención farmacéutica en pacientes con enfermedades crónicas", 83

B. Santos-Ramos, M. Galván-Banqueri y M. Ollero-Baturone

## VOL. 37. MARZO-ABRIL 2013. N.º 2

### **EDITORIAL**

• Diez años de umbral coste-efectividad, 85 E. Giménez, J. Rovira, J. D. González y R. Aguiar

#### **ORIGINALES**

• Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel, 88

I. J. Castro, M. Pons Busom, G. I. Ballesteros Cabañas, E. Ramió Montero, A. Álvarez Méndez, R. De Castro Chivato y M. Centelles Ruiz  Estudio de utilización, efectividad y toxicidad asociada al tratamiento con sorafenib, 95

C. Camañas-Troyano, Mª Moriel-Sánchez y R. Mª Catalá-Pizarro

 Extemporaneous clobazam suspensions for paediatric use prepared from commercially available tablets and pure drug, 103

F. Buontempo, M. A. Moretton, E. Quiroga y D. A. Chiappetta

 Influencia de los polimorfismos genéticos en UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9 sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G, 111

B. Valenzuela Jiménez, M. González Sales, V. Escudero Ortiz, E. Martínez Navarro, C. Pérez Ruixo, J. Rebollo Liceaga, R. González Manzano y J. J. Pérez Ruixo

- Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, 128
   J. N. Mirchandani Jagwani y R. Arias Rico
- Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español, 135

I. Castillo, Mª A. Ojea, C. Boqué, A. Asensio, Mª M. Hermosilla, M. Blanes en representación del grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis

 Medida de la mejora continua en la seguridad del paciente oncológico, 143

M.ª Á. López-Montenegro Soria, A. Albert Marí y N. J. Jiménez Torres

Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria, 151

V. Escudero Vilaplana, S. Plata Paniagua, C. Rodríguez González, I. Castillo Romera, A. Ais Larisgoitia y M. Sanjurjo Sáez

- Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario, 156
   C. Iniesta-Navalón, E. Urbieta-Sanz, J. J. Gascón-Cánovas,
   L. Rentero-Redondo, A. Cabello Muriel y C. García-Molina
- Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, 161
   A. Lavaredas, R. de la Puerta y C. Álvarez del Vayo

#### CASOS CLÍNICOS

- Autolísis por ingesta masiva de metformina (85 g): acidosis láctica seguida de rabdomiolisis con daño cardiaco fatal, 166 L. Sánchez-Rubio Ferrández, S. Martínez Iturriaga, M.ª F. Hurtado Gómez y R. Apiñaniz Apiñaniz
- Doxiciclina y octreótido en el manejo de linforragia cervical: a propósito de un caso fallido, 168
   V. Martínez-Santana, T. Sánchez-Sánchez y

A. M. López-González

 Uso combinado de anticuerpos antidigoxina y plasmaféresis en un paciente intoxicado con digoxina y con insuficiencia renal, 170

I. Palacios Zabalza, B. Corcostegui Santiago y J. Peral Aguirregotia

#### CARTAS AL DIRECTOR

 Estudio del período de validez de medicamentos en envases multidosis tras su apertura: recomendaciones para su uso eficiente, 173

J. F. Márquez Peiró, V. E. Valero Alcocer, J. Selva Otaolaurruchi e I. González Orts

## VOL. 37. MAYO-JUNIO 2013. N.º 3

# **EDITORIAL**

 Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia, 175

N. Barrueco, I. Escobar Rodríguez, B. García Díaz, Mª E. Gil Alegre, E. López Lunar, Mª G. Ventura Valares, componentes del Grupo Madrileño de Estudio de Estabilidad de Medicamentos

#### **ORIGINALES**

 Efectividad y adecuación de la prescripción de tolvaptán en pacientes hospitalizados, 178
 M.ª D. Edo Solsona, J. Ruiz Ramos, M. Montero Hernández,

M. D. Edo Solsona, J. Ruiz Ramos, M. Montero Hernánde I. Font Noguera y J. L. Poveda Andrés

- Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina, 182
  - J. Parrondo, C. Grande, J. Ibáñez, J. Palau, J. A. Páramo y G. Villa
- Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías, 192
   A. González Álvarez, M. Gómez Barrera, J. Borrás Blasco y E. J. Giner Serret
- Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia, 198
   Martín Martín M. Correa Billotter, P. Vial Escalana

J. Hernández Martín, M. Correa Ballester, R. Vial Escolano, M. Forcano García, R. Gómez Navarro y P. González García

# **ARTÍCULOS ESPECIALES**

2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento "Sevilla", 209

S. R. Leal-Noval, M. Muñoz, M. Asuero, E. Contreras, J. A. García-Erce, J. V. Llau, V. Moral, J. A. Páramo y M. Quintana

 Counseling: una herramienta para la mejora de la comunicación con el paciente, 236

C. Martí-Gil, D. Barreda-Hernández, G. Marcos-Pérez y D. Barreira-Hernández

## **REVISIONES**

 Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España, 240

I. Oyagüez, C. Frías, M. Á. Seguí, M. Gómez-Barrera, M. Á. Casado y M. Queralt Gorgas

## **CASOS CLÍNICOS**

 Protocolo de desensibilización a cisplatino, 260
 C. Sangrador Pelluz, M. Martínez García, M. D. Pérez-Serrano Lainosa y E. Soler Company

## **CARTAS AL DIRECTOR**

 Úlcera genital asociada a reacción alérgica a instilación intravesical de mitomicina, 263

F. A. Crespillo Romeo, M. Sánchez Cuervo y T. Bermejo Vicedo

 Eltrombopag para trombocitopenia crónica inmune en un paciente tratado previamente con romiplostim, 265
 B. Rodríguez Vargas, J. Serna Pérez y T. Bermejo Vicedo

- Hipertensión pulmonar en paciente con talidomida, 267
   R. Hurtado García y M. García Rodríquez
- Posible pancreatitis inducida por telaprevir. A propósito de un caso. 269
  - P. Selvi Sabater, A. Espuny Miró, E. D. Muñoz Bertrán y J. Plaza Aniorte
- Tratamiento con ciclodextrina para la enfermedad de Niemann Pick, 271
  - S. Cruz-Pardos, P. García-Poza y F.-J. Sánchez-García

#### VOL. 37. JULIO-AGOSTO 2013. N.º 4

#### **EDITORIAL**

 Alternativas terapéuticas equivalentes: en el ojo del huracán, 273

E. López Briz, E. Alegre del Rey, M.ª D. Fraga Fuentes, A. Clopés Estela, J. Bautista Paloma, A. Ortega Eslava en nombre del Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## **ORIGINALES**

 Indicadores para la calidad asistencial y la atención farmaceútica al paciente VIH+, 276

M.ª T. Martín Conde, E. Monte Boquet y R. Morillo Verdugo

- Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad, 286
   A. González Álvarez, M. Gómez Barrera, J. Borrás Blasco y
  - A. Gonzalez Alvarez, M. Gomez Barrera, J. Borras Blasco y E. J. Giner Serrer
- Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos, 295

E. Díaz Gómez, A. Lázaro López y A. Horta Hernández

 Percepción y satisfacción de los investigadores principales sobre el funcionamiento de un Comité Ético de Investigación Clínica, 300

N. Vilardell Navarro, S. Redondo-Capafons, N. Giménez y S. Quintana

 Prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea: análisis de coste-efectividad basado en un modelo español, 307

A. Davies, M. Sculpher, A. Barrett, T. Huete, J. A. Sacristán y T. Dilla

 Efectividad de plerixafor en pacientes sometidos a movilización de progenitores hematopoyéticos para autotrasplante, 317

R. Ruano Camps, M. Ortiz Pareja, I. Vidales Mancha, I. M. Muñoz Castillo y A. I. Heiniger Mazo

# **REVISIÓN**

 Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico, 322

I. Jiménez Lozano y J. C. Juárez Jiménez

#### CASOS CLÍNICOS

 Posible reacción de hipersensibilidad cruzada entre dapsona y cotrimoxazol en paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana, 335

I. Jiménez-Lozano, M.ª Alcalde, D. Campany Herrero y J. Monterde  Ácido clorhídrico en el tratamiento de la alcalosis metabólica severa, 337

T. García Martínez, B. Montañés Pauls, R. Reig Valero, M.ª A. Roch Ventura y E. Ibáñez Benages

#### **CARTAS AL DIRECTOR**

- Tratamiento de úlceras infectadas por Pseudomonas aeruginosa multirresistente con crema de colistina 0,1%, 339
   P. March López, S. Redondo Capafons, D. Cruz Guerrero y
   R. Garriga Biosca
- Sospecha de diabetes mellitus por isotretinoína, 340
   M.ª I. Santos Pérez, S. García-Rodicio, M.ª A. del Olmo-Revuelto
   v L. Á. Cuellar-Olmedo
- Interacción farmacológica no mortal entre capecitabina y brivudina, 342

J. M. Baena Cañada, M.ª J. Martínez-Bautista, C. Cortés-Carmona y T. González-Carrascosa Vega

## VOL. 37. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2013. N.º 5

#### **EDITORIAL**

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

#### **ORIGINALES**

- Procesos infecciosos durante el primer año de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral, 351
   J. Gulín Dávila y M. A. González-Gay
- Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, 358 Guillermo Villa, Raúl Morano, Antonio Román y Joan Gil
- Análisis cuantitativo de la variabilidad del gasto farmacéutico en unidades de Dermatología, 366
   David Moreno-Ramírez, Lara Ferrándiz, Gabriel Ramírez-Soto y M.ª Dolores Muñoyerro
- Análisis de la prescripción deoxigenoterapia continua domiciliaria tras intervención farmacéutica, 372
   E. Ouintero Pichardo
- Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva, 383
   R. A. Caribé, G. R. Chaves, J. D. Pocognoni e I. A. Souza
- Assessment of new drugs in a tertiary hospital using a standardized tool, 388

J. González-Bueno, E. Chamorro-de-Vega, E. R. Alfaro-Lara, M. Galván-Banqueri y B. Santos-Ramos

- Evaluación de la utilización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en hipertensión arterial, 394
   S. Peña Cabia, I. Ricote Lobera, B. Santos Mena,
   F. J. Hidalgo Correas, B. Climent Florez y B. García Díaz
- Estudio observacional retrospectivo de la utilización de omalizumab en el tratamiento del asma grave persistente, 399 Núria Padullés Zamora, Dolores Comas Sugrañes, Nadia Méndez Cabaleiro, Anna Figueras Suriol y Ramon Jodar Masanes

• El visado en un hospital de tercer nivel, 406 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**

 Revisión de la administración por sonda nasogástrica o gastrostomía de fármacos para patologías víricas: VIH, VHB v VHC, 412

José Javier Arenas Villafranca, Miriam Nieto Guindo, Rocío Romero Domínguez, Begoña Tortajada Goitia y Vicente Faus Felipe

# **CASOS CLÍNICOS**

- Eltrombopag en trombocitopenia secundaria al tratamiento de la hepatitis C crónica: análisis de dos casos, 419 Beatriz Guglieri-López, José Manuel Ventura-Cerdá, Jorge Carmena-Carmena y Mónica Climente-Martí
- Toxicodermia por bendamustina: elaboración de un protocolo de desensibilización, 421

C. Sangrador Pelluz, M. M. Luis Hidalgo, M. Martínez García, M. D. Pérez-Serrano Lainosa y E. Soler Company

#### CARTAS AL DIRECTOR

 El legado de McHutchison y la adherencia en la hepatitis C, 424

Olatz Ibarra Barrueta

- Oclusión arterial asociada a la interacción entre ritonavir y ergotamina en paciente VIH, 426
   R. Collado Borrell, S. Sanz Márquez y M. Pérez Encinas
- Ponatinib: nueva alternativa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente, 428
   Cristina Camañas-Troyano, Cristina Calderón-Acedos,

María del Carmen Moriel-Sánchez y María Segura-Bedmar

## VOL. 37. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2013, N.º 6

# **EDITORIAL**

Grupo ETHOS de la SEFH o la importancia del ethos profesional en el ejercicio del farmacéutico de hospital, 431
 E. Soler Company

## **ORIGINALES**

 Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica, 434

V. González Rosa, F. Gutiérrez Nicolás, R. Gavira Moreno, M.ª M. Viña Romero, M.ª T. Moreno Carvajal y R. Gázguez Pérez

• Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico, 441

N. Riva, P. Cáceres Guido, M. Rousseau, M. Dip, M. Monteverde, O. Imvetarza, G. Mato y P. Schaiquevich

 Recomendaciones de conservación y período de validez de los envases multidosis tras su apertura, 450

M. Gaspar Carreño, C. Gavião Prado, F. Torrico Martín, J. F. Márquez Peiró, F. Navarro Ferrer y V. Tudela Ortells

Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos, 469 M. J. Otero López, T. Bermejo Vicedo, A. M. Moreno Gómez, M. A. Aparicio Fernández, L. Palomo Cobos y Grupo de Trabajo TECNO de la SEFH

 Calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria, 482

D. González Bermejo, M.ª P. Vicente Sánchez, C. Pozuelo González, D. Macías Saint-Gerons, V. Greciano Greciano y C. de la Fuente Honrubia

 Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica, 489

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

- Hemofilia A adquirida en un paciente con infección crónica por virus de la hepatitis C que recibió tratamiento con interferón pegilado y ribavirina: papel de rituximab, 494 M. A. Fernández de Palencia Espinosa, V. Arocas Casañ, B. Garrido Corro y A. de la Rubia Nieto
- Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: β-lactámicos y AINEs, 499

I. Sánchez-Quiles, M.ª D. Nájera-Pérez, M. Á. Calleja-Hernández, F. Martínez-Martínez, J. Belchi-Hernández y M. Canteras

## COMUNICACIÓN BREVE

Prescripción electrónica de Atención Primaria, ¿una herramienta fiable para conciliar medicación al ingreso hospitalario?, 510

A. Martín González y C. Abajo del Álamo

## ARTÍCULOS ESPECIALES

 Gestión de riesgos en un servicio de Medicina Intensiva: conciliación de la medicación, 514

F. Becerril Moreno, E. Bustamante Munguira, J. A. García Verdejo, E. Bartual Lobato, M. Ros Martínez y P. Merino de Cós

 Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo, 521

A. Navarro Ruiz, C. Crespo Diz, J. L. Poveda Andrés y A. Cebollero de Torre

• Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España, 530

M.ª P. Vicente Sánchez, D. González Bermejo, D. Macías Saint-Gerons y C. de la Fuente Honrubia

# **REVISIONES**

Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por Staphylococcus aureus, 534

J. M.ª Gutiérrez Urbón, P. Linares Mondéjar y I. Martin Herranz

Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada, 539

D. Franco, Y. Henao, M. Monsalve, F. Gutiérrez, J. Hincapie y P. Amariles

## **CARTAS AL DIRECTOR**

- Posible inducción a error en la dilución de noradrenalina, 558
   P. Taberner Bonastre, S. García Muñoz, A. Soriano Clemente y
   E. Soler Company
- Metahemoglobinemia secundaria a la administración tópica del anestésico local para depilación láser, 559
   M. Esteban-Sánchez, A. Izquierdo-Gil y M.º Fe Hurtado-Gómez
- ÍNDICE ANUAL, 562

## **VOL. 37. SUPLEMENTO 1. 2013**

## **COMUNICACIONES CIENTÍFICAS**

- 6 mejores comunicaciones científicas
  - Comunicaciones orales
- Comunicaciones científicas presentadas en tamaño póster

## 6 MEJORES COMUNICACIONES CIENTÍFICAS

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA VÍRICA

 Potencial impacto económico que tendría una escala predictiva de respuesta al tratamiento antiviral en hepatitis crónica C genotipo 1: herramienta para la elección costo-eficiente del régimen terapéutico antiviral (terapia dual o triple), 1

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON VIH

Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria. Proyecto EVASAF, 3

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES INGRESADOS

- Desarrollo de un modelo predictivo de riesgo de error de conciliación al alta hospitalaria en servicios de especialidades médicas, 4
- Eficiencia de un programa "antifungal stewardship" (proyecto promulga), 5

CLASIFICACIÓN: FARMACOCINÉTICA

- Variabilidad farmacocinética en la absorción de voriconazol en pacientes adultos, 6
- Variabilidad farmacocinética entre genéricos de 5-fluorouracilo, 6

## **COMUNICACIONES ORALES**

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CRÓNICO

- Adecuación de la medicación en ancianos polimedicados de la comunidad, 11
- Análisis de los errores de conciliación al alta hospitalaria en servicios médicos, 11
- Análisis de un programa de intervención farmacéutica sobre el tratamiento crónico durante el ingreso hospitalario, 12
- Persistencia de una intervención farmacéutica entre niveles asistenciales. 12
- Programa de prevención de errores de medicación por duplicidad entre las formas orales e IV de bifosfonatos, 13
- Resultados del primer año de una consulta de tele neurología en centros sociosanitarios coordinada con el servicio de farmacia, 14

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO

 Factores pronósticos y predictivos de eficacia de sunitinib como tratamiento para el cáncer de células renales metastásico, 15

- Impact of a chemotherapy compunding assistant software on preparation errors and workload, 15
- Prevención de la neurotoxicidad asociada a oxaliplatino mediante la administración de sales de calcio y magnesio. 16
- Survey of oral chemotherapy safety and adherence practices of hospitals in spain, 17
- Toxicodermia por bendamustina: elaboración de un protocolo de desensibilización, 18
- Uso de quimioterapia intravenosa en la fase final de la vida. 18

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- Adecuación del tratamiento de la infección por clostridium difficile a las últimas recomendaciones publicadas, 19
- Evaluación de la dosificación y seguridad de colistina, 20
- Optimización del tratamiento antiinfeccioso en el área de críticos. 20
- Prescripción potencialmente inadecuada en pacientes con historia de alergia a betalactámicos: oportunidad de mejora, 21
- Uso previo de antibióticos como factor predisponente en la prevalencia de enterococos faecalis, 22

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA VÍRICA

- Análisis de las causas de suspensión de tratamiento con triple terapia en pacientes con hepatitis C, 22
- Eficacia y toxicidad de los interferones pegilados alfa-2a y alfa-2b. en pacientes tratados con doble terapia para la infección crónica por el virus de la hepatitis C, 23
- Estimación de la carga de trabajo de una unidad de pacientes externos ante los nuevos procedimientos de autorización de la triple terapia para el tratamiento de la hepatitis C crónica, 24
- Estudio multicéntrico de seguridad de telaprevir y boceprevir en pacientes con infección crónica por hepatitis C. 24
- Respuesta al tratamiento con peginterferón en pacientes con hepatitis crónica por virus B, 25

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON VIH

- Análisis de la efectividad y seguridad de etravirina en pacientes VIH pretratados, 25
- Análisis del cumplimiento de los indicadores de calidad gesida en la cohorte de pacientes VIH+ Psitar, 26
- Cambio a monoterapia con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir: eficacia y efectos sobre la función renal, hepática y perfil lipídico, 27
- Estrategia de simplificación con atazanavir sin potenciar en la práctica clínica, 28
- Influencia de la complejidad de la farmacoterapia de pacientes VIH/VHC coinfectados en la adherencia e incidencia de blips, 28

#### CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PEDIATRÍA

- Ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis secundaria en niños y adolescentes, 29
- Adherencia y dificultades del tratamiento con deferasirox en pacientes pediátricos, 30
- Eficacia y seguridad de nadolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles, 30
- Propranolol oral en el tratamiento del hemangioma infantil, 31
- Seguimiento farmacoterapéutico de profilaxis antituberculosa primaria en población pediátrica, 32
- Utilización de jarabe de clonidina en pacientes pediátricos con daño cerebral, 32

#### CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN URGENCIAS

- Conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias: evaluación de resultados, 33
- Dispensación de kits de medicación al alta en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel, 34
- Evaluación de la optimización del uso de heparinas de bajo peso molecular tras la implantación de un protocolo de prevención de trombosis venosa profunda tras traumatismos de miembros inferiores, 34
- Evaluación de los problemas relacionados con medicamentos de alto riesgo y estrecho margen terapéutico en un servicio de urgencias, 35
- Grado de concordancia entre dos modelos de evaluación del riesgo individualizado de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos al ingreso, 36
- Impacto de aplicaciones informáticas en el perfil de las intervenciones farmacéuticas en el área de urgencias, 36

#### CLASIFICACIÓN: ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

- Elaboración de un procedimiento de validación de manipuladores de medicamentos estériles usando medios de cultivo líquidos, siguiendo las recomendaciones para la validación de los procesos asépticos de la Pharmaceutical Inspection Convention 2009, 37
- Estabilidad de la amiodarona en cloruro sódico al 0,9% a temperatura ambiente, 38
- Estabilidad fisicoquímica de un gel de timolol al 0,5% para el hemangioma infantil, 38
- Estabilidad y compatibilidad de mezclas intravenosas de fosaprepitant en cloruro sódico 0,9%, 39
- Estudio de estabilidad de fenilefrina 1,5% intracemerular, 40
- Evaluación de la irritación ocular de tacrolimus en diferentes formulaciones tópicas, 40

## CLASIFICACIÓN: EVALUACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA

- Beneficio clínico de los fármacos oncológicos, 41
- Características de publicación y registro de ensayos clínicos, 41
- Estrategia educativa en el uso adecuado de los medicamentos: autoauditorías de antidepresivos, 42

- Evaluación coste-eficacia e impacto presupuestario del esquema rituximab-bendamustina vs rituximab-chop en el tratamiento de primera línea del linfoma no Hodgkin indolente o de bajo grado, 43
- Pharmacogenetic biomarkers associated with adverse reactions to 5-fluorouracil, capecitabine, oxaliplatin and irinotecan, 43
- Tratamientos biológicos en reumatología: evaluación de la ampliación del intervalo posológico, 44
- Utilidad de las variables subrogadas en la evaluación de la eficacia de los tratamientos del cáncer de mama, 45

#### CLASIFICACIÓN: FARMACOCINÉTICA

- Comparison between 5-fluorouracil plasma concentrations of cancer patients measured by MY5-FU™ QMS immunoassay kit on CDX-90 autoanalyzer and by HPLC, 45
- Evaluación de la capacidad predictiva de modelos farmacocinéticos de metotrexato en población pediátrica con leucemia aguda linfoblástica, 46
- Evaluación del impacto de la inhibición del metabolismo de tacrolimus por boceprevir en paciente trasplantado hepático con recidiva de hepatitis C: a propósito de un caso, 46
- Evaluation of the everolimus quantitative microsphere system (QMS) immunoassay on CDX-90 autoanalyzer: comparison with liquid chromatography/mass spectrometry, 47

#### CLASIFICACIÓN: GESTIÓN DE LA CALIDAD

- Análisis del etiquetado de muestras para investigación clínica. 47
- Evaluación de la calidad metodológica de ensayos clínicos empleando la escala JADAD, 48
- Valoración de la utilidad del documento: "intrucciones para el monitor de ensayos clínicos", 49

#### CLASIFICACIÓN: GESTIÓN Y DESARROLLO ORGANIZATIVO

- Actividad del comité ético de investigación clínica: perfil de las enmiendas evaluadas, 49
- Análisis del ahorro económico producido como consecuencia de la administración de terapia antiinfecciosa intravenosa en la unidad de cuidados especiales de un centro sociosanitario, 50
- Evaluación del impacto de la implantación de un programa de validación farmacéutica electrónica para hospital de día, 51
- Impacto económico de la implantación de un algoritmo de tratamiento en la artritis reumatoide, 51
- Publicación de los resultados de los ensayos clínicos finalizados durante un período de 10 años, 52
- Reestructuración de los procesos de seguimiento farmacoterapéutico y dispensación en una unidad de pacientes externos de un servicio de farmacia, 52

## CLASIFICACIÓN: NUTRICIÓN CLÍNICA

 Desnutrición en paciente anciano al ingreso hospitalario: un viejo problema que sigue sin solución, 53

- Estudio de utilización de nutrición parenteral periférica y evaluación en duración de más de siete días, 54
- Experiencia del uso y efectividad de la insulina adicionada en la bolsa de nutrición parenteral, 55
- Integración del soporte nutricional en la historia clínica: informe nutricional interniveles, 55
- Objetivo calórico y protéico en el paciente crítico con soporte nutricional, 56
- Revisión de infecciones relacionadas con catéter en pacientes con nutrición parenteral domiciliaria, 57

## CLASIFICACIÓN: SALUD 2.0

- Buscando la formula-blog: gestión del conocimiento en farmacotecnia, 57
- Utilidad de los blogs biomédicos para la toma de decisiones farmacoterapéuticas, 58
- Aplicaciones para dispositivos móviles relacionadas con la fisiopatología y la farmacoterapia de pacientes con patologías víricas, 59

#### CLASIFICACIÓN: SEGURIDAD CLÍNICA. GESTIÓN DEL RIESGO

- Análisis de la dosificación de rivaroxaban según distintas fórmulas de estimación de la tasa de filtración glomerular, 59
- Análisis de la toxicidad ocular de los colirios de voriconazol y fluconazol con Het Cam, 60
- Evaluación preventiva de riesgos antes de la incorporación de medicamentos a la práctica clínica en el hospital. 60
- Implantación de un programa de ayuda a la prescripción para garantizar la profilaxis antitrombótica en pacientes en unidades de cuidados intensivos, 61
- Reacciones de hipersensibilidad tras infusión de docetaxel en relación al contenido de polisorbato 80, 62
- Seguridad desde la recepción a la administración de citotóxicos y ensayos clínicos mediante un sistema de trazabilidad integral automatizado, 62

# COMUNICACIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS EN FORMATO PÓSTER

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CRÓNICO

- Aceptación de recomendaciones relativas a prescripciones inadecuadas segun criterios stopp start y beers 2012, 67
- Adecuación de los criterios de beers al catálogo farmacéutico español, 67
- Algoritmo para la revisión del tratamiento farmacológico en pacientes geriátricos, 68
- Atención farmacéutica en el ingreso en una unidad de convalecencia sociosanitaria, 69
- Atención farmacéutica en pacientes polimedicados, 69
- Comparación de tres métodos indirectos para el cálculo de la función renal mediante la utilización de técnicas de simulación por ordenador, 70
- Conciliación del tratamiento al ingreso en una unidad de medicina interna, 71

- Consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 71
- Descripción de los resultados negativos asociados a la medicación que causan ingreso hospitalario en pacientes crónicos complejos, 72
- Efecto del tratamiento crónico con sales litio sobre el déficit de inmunoglobulina M, 73
- Estimación de comorbilidades asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, a traves del tratamiento farmacológico, 73
- Estrategias diseñadas para una terapéutica coste-efectiva en centros sociosanitarios, 74
- Estudio de utilización e impacto presupuestario de la paliperidona depot, 75
- Estudio multicéntrico sobre interacciones medicamentosas relevantes en paciente anciano institucionalizado, 75
- Implantación de un programa de conciliación en el marco del paciente crónico complejo, 76
- Intervención para mejorar la calidad del informe de alta hospitalaria, 77
- Nuevas herramientas de medición de la adherencia en esclerosis múltiple: un apoyo al seguimiento farmacoterapéutico, 77
- Optimización de la terapéutica en una residencia sociosanitaria a partir del diagrama de pareto, 78
- Pacientes pluripatológicos y modificación de su tratamiento crónico tras un ingreso en el servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel, 79
- Perfil de resistencia antibiótica en infección urinaria en un centro sociosanitario, 79
- Programa de optimización farmacoterapéutica en centros sociosanitarios, 80
- Reacciones adversas detectadas mediante un programa de farmacovigilancia intensiva de dabigatran, 81
- Resultados negativos asociados a la medicación como causa de reingreso en pacientes crónicos complejos, 81
- Revisión del uso de inhibidores de la bomba de protones en ancianos institucionalizados polimedicados con osteoporosis, 82
- Tratamiento de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia renal crónica, 83
- Visita domiciliaria al paciente polimedicado mayor de 65 años. 83

#### CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO

- Actuación ante el diagnóstico de cáncer de mama en mujer embarazada: a propósito de un caso, 84
- Ajuste de la dosis de carboplatino en base a distintas estimaciones del filtrado glomerular, 85
- Alemtuzumab: incidencia de complicaciones infecciosas, 85
- Alergia a temozolomida: seguridad de un protocolo de desensibilización, 86
- Alteraciones electrolíticas y/o enzimáticas en pacientes tratados con itk: imatinib, dasatinib y nilotinib, 87

- Análisis de interacciones de nuevos fármacos biológicos orales contra el cáncer con medicación concomitante en una unidad de ensayos clínicos fase I, 87
- Análisis de interacciones medicamentosas entre el tratamiento oncológico oral y la medicación domiciliaria, 88
- Análisis de la actividad asistencial de la unidad de ensayos clínicos en el área de oncología de un hospital de tercer nivel, 89
- Análisis de la utilización de capecitabina en un hospital universitario, 89
- Aanálisis de los tratamientos fuera de indicación en neoplasias onco-hematológicas, 90
- Análisis de minimización de costes del tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico en el cáncer colorrectal metastásico y su impacto en un hospital de tercer nivel. 91
- Análisis del incumplimiento en el tratamiento adyuvante oncológico, 91
- Análisis del seguimiento de la función tiroidea en pacientes con carcinoma de células renales a tratamiento con sunitinib, 92
- Atención farmacéutica a pacientes oncohematológicos a tratamiento con quimioterapia oral. evaluación del impacto asistencial y económico, 93
- Atención farmacéutica a pacientes oncológicos: análisis de satisfacción, 94
- Atención farmacéutica en pacientes oncológicos en tratamiento con carboplatino, 94
- Bortezomib: administración intravenosa o subcutánea, 95
- Carboplatino: dosificación y toxicidad en función del peso y de la creatinina en la rutina asistencial, 95
- Cardiotoxicidad asociada a la utilización de trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama precoz, 96
- Caso clínico trasplante de progenitores hematopoyéticos. reacción adversa a inmunosupresores, 97
- Chemotherapy-related hospitalizations, 97
- Consejo farmacéutico a pacientes externos onco-hematológicos, 98
- Coste utilidad del tratamiento del mieloma múltiple en paciente transplantado: estudio piloto, 99
- Determinación de la variación en el peso del paciente oncológico, 99
- Efectividad frente a eficacia de acetato de abiraterona en cáncer de próstata, 100
- Efectividad y seguridad de eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxistica nocturna en un hospital de tercer nivel, 101
- Efectividad y seguridad de eltrombopag en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria. 102
- Efectividad y seguridad de everolimus en condiciones especiales, 102
- Efectividad y seguridad de los inhibidores de tirosinkinasa en la leucemia mieloide crónica, 103

- Efectividad y seguridad del esquema bendamustinarituximab en pacientes con linfoma no hodgkin ampliamente tratados, 104
- Encuesta de satisfacción acerca de la atención farmacéutica en pacientes ambulatorios en tratamiento con agentes antineoplásicos orales, 104
- Episodios de dolor con gemcitabina, 105
- Eribulina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico: revisión y evaluación de su utilización, 106
- Esquema folfirinox en cáncer de páncreas, 106
- Estudio comparativo de la seguridad, efectividad y coste entre dobletes de platino en el cáncer de pulmón no microcítico, 107
- Estudio de la utilización de nab-paclitaxel (abraxane®) en cáncer de páncreas metastásico, 108
- Estudio de utilización de abiraterona, 108
- Estudio de utilización de eribulina en pacientes con cáncer de mama metastásico, 109
- Estudio de utilización fuera de indicación de paclitaxelnab en un hospital universitario de tercer nivel, 109
- Estudio epidemiológico sobre interacciones farmacológicas en una unidad de onco-hematología infantil, 110
- Evaluación de la efectividad y la seguridad de pemetrexed en cáncer de pulmón no microcítico en fases avanzadas en andalucía, 111
- Evaluación de la seguridad, efectividad y utilización de azacitidina en un hospital comarcal, 111
- Evaluación de la utilización de vinflumina en el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico, 112
- Evaluación de uso de gefitinib en cáncer de pulmón no microcítico, 113
- Evaluación del tratamiento con bortezomib y su manejo clínico en un grupo de pacientes con mieloma múltiple atendidos en un hospital universitario, 114
- Evaluación del uso de solución de beclometasona en pacientes con sospecha de enfermedad del injerto contra el huésped, 114
- Evaluación retrospectiva del empleo de eribulina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en la práctica clínica diaria, 115
- Evolución de los ensayos clínicos de oncología en un hospital de tercer nivel, 116
- Experiencia con enzalutamida en cáncer de próstata metastásico, 116
- Experiencia con everolimus en el tratamiento de la esclerosis tuberosa, 117
- Experiencia de uso tras la protocolización del tratamiento con vinflunina, 117
- Experiencia del uso de axitinib en carcinoma avanzado de células renales, 118
- Experiencia sobre el cambio de la vía de administración de bortezomib. análisis de toxicidad, 119
- Folfirinox versus gemox como tratamiento de primera línea en cáncer de páncreas avanzado, 119

- Impacto de la metilación del promotor O-6 metilguanina metiltransferasa en la respuesta al tratamiento con temozolomida. 120
- Implantación y seguimiento de un programa de atención farmacéutica a pacientes externos oncohematológicos, 120
- Incidencia de neuropatía periférica en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con inhibidores del proteosoma en ensayo clínico, 121
- Influencia del hipotiroidismo asociado a sunitinib en la supervivencia global y en el tiempo hasta la progresión, 122
- Ipilimumab en el tratamiento del melanoma maligno metastásico, 122
- Lenalidomida en mieloma múltiple, una visión clínica y farmacoeconómica, 123
- Leucemia mieloide crónica: adherencia al tratamiento, 124
- Optimización del tratamiento con ácido zoledrónico en un hospital de día médico, 124
- Pautas antieméticas para la prevención de las náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia en pacientes pediátricos, 125
- Perfil de toxicidad de los citostáticos orales empleados en el tratamiento del carcinoma renal avanzado o metastásico, 126
- Plerixafor, análisis de utilizacion en un hospital de tercer nivel, 126
- Prescripción de farmacos potencialmente nefrotóxicos en pacientes tratados con cisplatino, 127
- Programa de atención farmacéutica al paciente oncohematológico externo tratado con fármacos orales en investigación, 128
- Programa de atención farmacéutica en paciente ambulatorio oncohematológico, 128
- Reevaluación del protocolo para la prevención de la emesis retardada en pacientes oncohematológicos, 129
- Repercusión de la aplicación de la guía "appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer" ASCO 2012, en la dosificación de medicamentos citotóxicos parenterales, 130
- Repercusión del cambio en las condiciones de dispensación de citostáticos orales en un área de salud, 130
- Revisión de la eficacia del tratamiento anticipatorio del virus Epstein-Barr en pacientes de alto riesgo sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos tratados con inmunoglobulina antitimocítica, 131
- Ruxolitinib: seguimiento clínico desde una consulta de atención farmaceutica al paciente hematológico, 132
- Toxicidad al tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, 132
- Toxicidad asociada al tratamiento con antineoplásicos orales en carcinoma renal, 133
- Toxicidad cutánea producida por erlotinib en pacientes con cáncer de pulmon no microcítico, 134
- Urgencias en el paciente oncológico, 134
- Uso de medicamentos en situaciones especiales y agresividad de los cuidados al final de la vida, 135

- Utilización de raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal, 135
- Valoración de la seguridad y satisfacción de bortezomib subcutáneo en pacientes con mieloma múltiple, 136
- Vinflunina en monoterapia como segunda línea en carcinoma urotelial de vejiga. Estudio observacional retrospectivo, 137

## CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN OTROS PACIENTES EXTERNOS

- Ácido zoledrónico 5 mg: adecuación y seguimiento de las prescripciones desde el servicio de farmacia, 137
- Actividad de un grupo multidisciplinar para el seguimiento de la utilización de omalizumab, 138
- Análisis de la adherencia al tratamiento con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn, 139
- Análisis de la supervivencia al tratamiento con adalimumab y etanercept en pacientes con artropatías, 139
- Análisis de utilizacion de agentes biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 140
- Cambio de epoetina-Α por darbepoetina-Α
   ¿cómo afecta a los niveles de hemoglobina?, 141
- Cambio de eritropoyetina beta (neorecormon®) por eritropoyetina zeta (retacrit®) en el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en prediálisis, 141
- Comparación de la necesidad de ajuste posológico entre ámbitos de asistencia ambulatoria y hospitalaria, 142
- Cumplimiento de los objetivos de hemoglobina, ferritina y saturación de transferrina en pacientes con anemia por enfermedad renal crónica pre-diálisis, 143
- Efectividad del tratamiento con optimización de pautas de adalimumab y etanercept en pacientes con espondiloartropatías, 143
- Efectividad del omalizumab en la función pulmonar, en la calidad de vida y en la necesidad de corticoides orales. 144
- Eficacia de la administración de inmunoglobulinas intravenosas inespecíficas en inmunodeficiencia humoral, 145
- Estudio de persistencia de los fármacos biológicos en el tratamiento de psoriasis según la práctica clínica habitual, 145
- Estudio del tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes hemofílicos adultos diagnosticados con hemofilia a grave, 146
- Evaluación de eficacia e impacto económico de los fármacos biológicos en psoriasis con ampliación de intervalo, 147
- Evaluación de la seguridad, adherencia y calidad de vida percibida por los pacientes en tratamientocon fingolimod. 147
- Evaluación de una estrategia de optimización de tratamiento con adalimumab, 148
- Evaluación mediante técnica de grupo focal de las experiencias y expectativas de los usuarios del área de dispensación a pacientes externos del servicio de farmacia, 149

- Experiencia clínica en el uso de aztreonam nebulizado (cayston®): a propósito de tres casos en fibrosis quística. 149
- Impacto económico de la implantación de una estrategia de optimización de dosis de terapias biológicas en artropatías, 150
- Impacto económico de las "dispensaciones repetidas" a pacientes externos, 151
- Impacto presupuestario del ajuste en el día de administración de adalimumab, certolizumab y golimumab en pacientes reumatológicos, 151
- Incidencias en la dispensación de la hormona de crecimiento, 152
- Percepción subjetiva de la medicación en pacientes psiquiátricos ambulatorios, 153
- Pirfenidona en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, 153
- Prescripción de nuevos anticoagulantes orales en las consultas externas de cardiología, 154
- Screening sobre infecciones latentes (VHB, VHC, TBC, VIH) previo al inicio de terapia biologica con adalimumab o etanercept, 155
- Situación actual en el uso de inmunoglobulina inespecífica humana en un hospital de tercer nivel, 155
- Uso eficiente de terapia biológica en psoriasis placa moderada-severa, 156
- Utilización de fingolimod en esclerosis múltiple, 157
- Valoración de la efectividad de la terapia biológica en psoriasis tras la interrupción controlada del tratamiento, 157

## CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- Adecuación del tratamiento empírico en infecciones por klebsiella pneumoniae multirresistente, 158
- Análisis del uso de equinocandinas en una unidad de críticos médica de un hospital universitario de tercer nivel, 159
- Análisis sobre el uso adecuado de ertapenem, 159
- Atención farmacéutica en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, 160
- Eficacia clínica de daptomicina en endocarditis infecciosa, 161
- Estudio de la relación entre la incidencia de microorganismos multirresistentes y del consumo de antibióticos de uso sistémico, 161
- Estudio de seguridad de linezolid: toxicidad hematológica, 162
- Estudio de utilización de aztreonam inhalado en un hospital terciario, 162
- Estudio de utilización de la daptomicina, 163
- Estudio descriptivo de un brote de enterococo vancomicina resistente e impacto de las medidas implementadas en un hospital comarcal, 164
- Evaluación de la implantación de un protocolo de uso de linezolid en infecciones osteoarticulares, 164

- Evaluación de la prevalencia de sobredosificación de cefepime en pacientes con función renal alterada, 165
- Evaluación de los reingresos por causa infecciosa de pacientes urológicos ¿cómo estamos haciendo la profilaxis quirúrgica?, 166
- Evolución de resistencias bacterianas y de consumo de antibióticos en un hospital de cirugía ortopédica traumatológica, 166
- Impacto de un programa de validación de antimicrobianos de uso restringido en infecciones por gram positivos en un hospital de tercer nivel, 167
- Nueva pauta de colistina: experiencia en nuestro hospital, 167
- Relación entre el tratamiento con linezolid y la aparicion de trombocitopenia, 168
- Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con resultado de hemocultivo positivo: análisis de las intervenciones farmacéuticas. 169
- Terapia secuencial con antimicrobianos: más allá del levofloxacino, 169

#### CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA VÍRICA

- Abordaje multidisciplinar de los pacientes con VHC genotipo 1 tratados con telaprevir, 170
- Alteraciones hematopoyéticas en pacientes en tratamiento del virus de la hepatitis C con triple terapia, 171
- Análisis de la adherencia primaria y secundaria a tratamientos crónicos en pacientes con infección por virus de hepatitis B, 171
- Análisis de la efectividad de los inhibidores de la proteasa en la infección crónica por virus de la hepatitis C, 172
- Análisis de la prescripción, seguridad y eficacia de los fármacos frente a la hepatitis por virus B en un hospital de tercer nivel, 172
- Análisis de las causas de retirada de telaprevir desde el inicio de la triple terapia para el tratamiento de la hepatitis C en un hospital de tercer nivel, 173
- Atención farmacéutica en el tratamiento con triple terapia para hepatitis C en pacientes coinfectados, 174
- Comparativa de coste-eficacia del tratamiento de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 utilizando telaprevir (TVR) en pacientes con fibrosis moderada vs pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, 174
- Efectividad del tratamiento con inhibidores de la proteasa en hepatitis crónica por virus C, 175
- Efectividad y seguridad de los inhibidores de la proteasa en la hepatitis C, 176
- Efectividad y seguridad de telaprevir combinado con peginterferón alfa 2a y ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica, 176
- Efectividad y seguridad de telaprevir en pacientes coinfectados con VIH y hepatitis C, 177
- Efectividad y seguridad del tratamiento de la hepatitis crónica C basado en triple terapia, 178
- Eficacia de inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la hepatitis C crónica, en la práctica clínica habitual, 178

- Eficacia y toxicidad de la triple terapia frente al virus de la hepatitis C, 179
- Evaluación de la efectividad y seguridad de la triple terapia en pacientes con infección por virus de la hepatitis C genotipo 1, 180
- Evaluación de la respuesta al final del tratamiento con inhibidores de la proteasa en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, 180
- Evaluación de la toxicidad hematológica producida por boceprevir y telaprevir en pacientes con virus de hepatitis C, 181
- Evolución de la persistencia al tratamiento de inicio en pacientes con infección por VHB, 182
- Experiencia de uso de inhibidores de proteasa en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 4, 182
- Hepatitis C: iniciando la triterapia, 183
- Impacto de las intervenciones farmacéuticas en la optimización del tratamiento en pacientes con hepatitis B, 183
- Interacciones farmacológicas potenciales entre telaprevir y el tratamiento habitual domiciliario, 184
- Manejo clínico de la anemia con factores estimulantes de la eritropoyesis en pacientes en tratamiento con triple terapia frente al VHC, 185
- Manejo de la anemia en pacientes coinfectados VIH-VHC en tratamiento con telaprevir y boceprevir, 185
- Manejo de las toxicidades hematológicas en pacientes monoinfectados por el virus de la hepatitis C, 186
- Medicación habitual domiciliaria: detección y prevención de interacciones en pacientes que inician triple terapia para la hepatitis C, 187
- Perfil de reacciones adversas en pacientes tratados con telaprevir, ribavirina y peg-interferon alfa 2a, 187
- Problemas relacionados con la medicación en pacientes en tratamiento con triple terapia, 188
- Reacciones adversas de la triple terapia en pacientes con hepatitis C crónica, 189
- Reglas de parada y terapia guiada por respuesta en pacientes con hepatitis crónica por virus C en tratamiento con peginterferón y ribavirina, 189
- Relación entre la adherencia al tratamiento antirretroviral y la incidencia de anemia durante la biterapia con interferón y ribavirina en pacientes VIH/VHC coinfectados, 190
- Seguimiento de efectos adversos en el tratamiento con triple terapia para hepatitis C, 190
- Seguimiento farmacoterapéutico en hepatitis C: eficacia, seguridad y adherencia en la práctica clínica, 191
- Seguridad de boceprevir y telaprevir en pacientes monoinfectados con hepatitis C, 192
- Telaprevir en triple terapia: resultados tras 1 año de tratamiento, 192
- Tolerancia al tratamiento del virus de la hepatitis C con los nuevos inhibidores de la proteasa. Oportunidad para el farmacéutico hospitalario, 193
- Toxicidad hematológica de telaprevir y boceprevir en el tratamiento de la hepatitis C crónica, en la práctica clínica habitual, 194

- Tratamiento con telaprevir en triple terapia. Resultados y seguridad a corto plazo, 194
- Triple terapia con telaprevir: un nuevo tratamiento para la hepatitis C, 195
- Uso de tenofovir en la profilaxis de la reactivación por el virus de la hepatitis B (RHB) en pacientes oncohematológicos tratados con rituximab, 196

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON VIH

- Adecuación de las prescripciones de insulina a un protocolo de insulinización subcutánea en hospital de tercer nivel, 196
- Análisis de la adherencia primaria y secundaria a tratamientos crónicos en pacientes VIH+, 197
- Análisis del incremento en la prescripción de la profilaxis post-exposición al VIH, 197
- Análisis del tratamiento antirretroviral en monoterapia con inhibidores de proteasa potenciados en un hospital universitario, 198
- Caracterización de la población en tratamiento antirretroviral con más de cuatro fármacos, 199
- Control glucémico en paciente VIH diabético y en tratamiento con inhibidores de la proteasa potenciados, 199
- Eficiencia de la monoterapia en pacientes VIH, 200
- Etravirina una vez al día, 200
- Evaluación de dos métodos indirectos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral, 201
- Evaluación de un programa de atención farmacéutica: impacto en la adherencia al tratamiento antirretroviral, 202
- Evaluación del impacto de la instauración de una ruta de eficiencia antirretroviral en un hospital general, 202
- Experiencia en la simplificación del tratamiento antirretroviral, 203
- Identificación y análisis de la interacción omeprazolatazanavir en pacientes externos, 204
- Impact of switching from fixed dose to multiple free dose combinations for treatment of aids, 204
- Impacto presupuestario de las diferentes alternativas del tratamiento antirretroviral, 205
- Influencia de la dispensación mensual en la adherencia al tratamiento antiretroviral, 206
- Inicio de terapia antirretroviral en pacientes VIH naive, 206
- Interaccion clinicamente relevante de pacientes VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa y corticoides inhalados, 207
- Modificación del perfil lipídico en pacientes con monoterapia antirretroviral, 207

CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES INGRESADOS

- Actividad de un farmacéutico en una unidad de cuidados intensivos, 208
- Adecuación de la dosificación de fármacos en pacientes hospitalizados con insuficiencia renal, 209
- Alteplasa: administración intraventricular, 209

- Análisis de errores e impacto económico de la validación farmacéutica a pacientes ingresados que recogen su tratamiento en el área de externos. 210
- Análisis de la adherencia a una aplicación informática para la provisión de la historia farmacoterapéutica domiciliaria al alta hospitalaria, 211
- Atención farmacéutica a pacientes con alteraciones electrolíticas de potasio, 211
- Conciliación al ingreso y al alta en un servicio de neumología como herramienta de mejora en la atención farmacéutica, 212
- Conciliación de la medicación al ingreso en el servicio de cardiología y CCV de un hospital de tercer nivel, 213
- Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario en el servicio de cirugía general y digestiva, 213
- Conciliación en una unidad quirúrgica: papel del farmacéutico. 214
- Conciliación farmacéutica del tratamiento domiciliario:
   3 años de experiencia, 215
- Detección de prescripciones inapropiadas mediante criterios stopp-start en el servicio de geriatría, 215
- Elaboración de un protocolo de uso de antieméticos en adultos para profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos postoeratorios, 216
- Elaboración de una guía de administración de medicamentos por sondas de alimentación enteral, 216
- Estimación del filtrado glomerular en pacientes críticos, 217
- Estudio comparativo de conciliación de la medicación en pacientes programados para ingreso, 217
- Estudio comparativo entre dos métodos de estimación de filtrado glomerular: MDRD-IDMS y CKD-EPI, 218
- Estudio de la adecuación de la profilaxis quirúrgica del tromboembolismo venoso, 219
- Evaluación de la conciliación de la medicación en una unidad de traumatología, 219
- Evaluación de las intervenciones farmacéuticas realizadas en un servicio de traumatología, 220
- Evaluación de los errores de conciliación al ingreso en unidades de hospitalización quirúrgicas, 221
- Evaluación del seguimiento de la monitorización de pacientes con insuficiencia renal, 221
- Fase previa del desarrollo de un programa de coordinación entre atención primaria y hospitalaria para mejorar la conciliación de tratamientos, 222
- Fiabilidad de un programa de prescripción electrónica de atención primaria como herramienta de conciliación de la medicación al ingreso hospitalario, 223
- Hipomagnesemia en pacientes trasplantados de pulmón, 223
- Implantación de un programa de conciliación e información al alta en pacientes con trasplante renal o hepático en un hospital terciario, 224
- Implantación de un programa de terapia secuencial en un hospital de tercer nivel, 225
- Implantación y evaluación de un procedimiento de conciliación de la medicación en el paciente quirúrgico intervenido de prótesis de cadera o rodilla, 225

- Influencia del tratamiento con digoxina sobre el valor del intervalo QT, 226
- Inicio de un programa de atención farmacéutica a través de la aplicación de dosis unitaria: ajuste posológico, comunicación de interacciones medicamentosas y recomendaciones farmacocinéticas, 227
- Integración de un farmacéutico en una unidad geriátrica de agudos: perfil de las intervenciones farmacoterapéuticas realizadas, 228
- Integración del módulo de prescripción electrónica Selene® con el programa de validación farmacéutica Athos-APD® prisma, 228
- Intervenciones del farmacéutico clínico en medicina intensiva y reanimación, 229
- Intervenciones farmacéuticas a través de la validación de prescripciones electrónicas, 230
- La entrevista al paciente: un punto clave para la conciliación de la medicación, 230
- Papel de atención primaria en la conciliación hospitalaria, 231
- PROACO: Programa de Atención Farmacéutica al Paciente Anticogulado, 231
- Programa de atención farmacéutica y conciliación del tratamiento en una unidad de traumatología, 232
- Protocolo de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados con alteraciones electrolíticas de potasio, 233
- Reajuste de antibióticos en insuficiencia renal, 233
- Reducción de los errores de conciliación tras la intervención del farmacéutico en servicios de especialidades médicas. 234
- Rotación del farmacéutico en la unidad de cuidados intensivos, cardiología y medicina interna de enfermedades infecciosas. Experiencia del farmacéutico residente de cuarto año, 235
- Seguimiento farmacoterapéutico en la prescripción de citalopram/escitalopram: dosis maximas recomendadas, 235
- Seguridad: uso de medicación domiciliaria del paciente ingresado, 236
- Terapia secuencial antibiótica: intervenciones farmacéuticas realizadas en el contexto de un programa de optimización de antibióticos, 236
- Toxicidad hematológica inducida por linezolid, 237
- Tratamiento de la infección por adenovirus y poliomavirus en paciente hematológico trasplantado: papel del farmacéutico de hospital, 238
- Trombocitopenia en pacientes a tratamiento con linezolid, 238

#### CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PEDIATRÍA

- Cidofovir tópico en el tratamiento de verrugas víricas refractarias en un paciente pediátrico, 239
- Experiencia con levosimendán en el paciente pediátrico, 240
- Gammaglobulinas intravenosas y subcutáneas para terapia de reemplazo: un camino de doble sentido. Optimización de la calidad asistencial en pacientes con inmunodeficiencias primarias, 240

- Glibenclamida: alternativa a la insulinoterapia en la diabetes neonatal, 241
- Palivizumab en la profilaxis de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, 241
- Uso de medicamentos fuera de indiciación en pacientes pediátricos, 242

#### CLASIFICACIÓN: ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN URGENCIAS

- Actividad del farmacéutico en urgencias, 243
- Análisis de las digoxinemias en los pacientes hospitalizados en un servicio de urgencias, 243
- Análisis de las discrepancias encontradas en el registro de la medicación domiciliaria en un servicio de urgencias, 244
- Atención farmacéutica en un servicio de urgencias, 245
- Atención farmacéutica en urgencias, 245
- Conciliación de medicación en pacientes con ingreso urgente, 246
- Discrepancias con la medicación no incluida en guía en el paciente de urgencias, 246
- Evaluación de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el servicio de urgencias, 247
- Evaluación de un protocolo de prescripción de filgrastim en un servicio de urgencias, 248
- Intervenciones farmacéuticas en la conciliación al ingreso hospitalario en el servicio de urgencias hospitalarias, 248
- La detección de interacciones en urgencias como una medida para mejorar el uso de los medicamentos a nivel ambulatorio, 249
- Optimización de los depósitos de medicamentos en un servicio de urgencia, 250
- Reacciones adversas a medicamentos detectadas en el servicio de urgencias en pacientes mayores de 75 años, 250

#### CLASIFICACIÓN: ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

- Análisis de la cobertura de información sobre farmacotecnia en la lista de distribución de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 251
- Análisis de la preparación de medicamentos inyectables en las unidades asistenciales, 251
- Análisis y control de calidad aplicado al fraccionamiento de comprimidos orales, 252
- Cidofovir tópico 1% genital para tratamiento de virus del papiloma humano, 253
- Colirio de interferón alfa-2b en el tratamiento del fibroxantoma atípico corneal recidivante, 253
- Control microbiológico de la elaboración, conservación y manipulación de colirios de suero autológo, 254
- Desensibilización urgente a acido acetil salicílico en paciente cardiópata sometida a intervencionismo coronario percutáneo: a propósito de un caso, 254
- Diazóxido suspensión oral en neonatos: formula magistral y utilidad clínica, 255
- Efectividad y seguridad de la utilización de bombas elastoméricas en el tratamiento analgésico postoperatorio domiciliario, 256

- Efectividad y seguridad del uso de una fórmula de timolol al 0,1% diseñada en base beeler para el tratamiento tópico del hemangioma infantil, 256
- Elaboración de metronidazol 10% tópico para el tratamiento de fisuras anales asociadas a enfermedad de Crohn, 257
- Elaboración de un colirio de cotrimoxazol, 258
- Elaboración de una solución analgésica epidural con bupivacaína para un estudio comparativo de efectos adversos por parte de la unidad del dolor agudo del hospital, 258
- Elaboración de una solución de tiosulfato sódico al 25% para el tratamiento de la calcifilaxis, 259
- Elaboración y optimización galénica de una formulación tópica de n-acetilcisteína para el tratamiento de la ictiosis. Evaluación de la efectividad en dos casos, 260
- Estudio de fuentes potenciales de contaminación microbiológica en la elaboración de fármacos antineoplásicos, 260
- Estudio de utilización del colirio de plasma rico en factores de crecimiento en la patología ocular corneal, 261
- Fampridina: formulación oral y estudio farmacoeconómico. 262
- Formulación de crema de propranolol al 1% para tratamiento del hemangioma infantil, 262
- Formulación de una crema analgésica de salicilato de metilo/mentol/alcanfor y nicotinato de metilo, 263
- Formulación de una solución oral de levotiroxina sin excipientes para pruebas de alergia: a propósito de un caso, 263
- Formulación y estabilidad de una solución oral de citratos para la prevención de la nefrocalcinosis en neonatos prematuros, 264
- Gel tópico de morfina al 0,3% en el tratamiento del dolor de ulceras por calcifilaxis, 264
- Impacto económico de la elaboración de jeringas PR cargadas de ranibizumab 10 mg/ml, 265
- Impacto económico de la optimización de viales de azacitidina en un hospital comarcal, 266
- Influencia de la estacionalidad en la carga de trabajo de elaboración de fórmulas magistrales individualizadas, 266
- Metronidazol tópico en el tratamiento de la enfermedad de crohn con afectación perianal, 267
- Ondansetrón 0,8 mg/ml suspensión oral: tratamiento farmacológico de la emesis en pacientes pediátricos, 267
- Oseltamivir 15 mg/ml solución oral: formulación y control de la estabilidad, 268
- Plasma rico en plaquetas para uso oftálmico: a propósito de un caso. 269
- Protocolo de desensibilización en un caso de hipersensibilidad a mecasermina, 270
- Reenvasado manual de antineoplásicos orales, 270
- Revisión del método de obtención de plasma rico en plaquetas, 271
- Robotización de la preparación de citostáticos, 271
- Tretinoína en solución oleosa para administración por ostomía. 272

 Validación de un método de detección electroquímica para la cuantificación de fenilefrina en preparados farmacéuticos, 273

#### CLASIFICACIÓN: EVALUACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA

- ¿Continuan estando infratratados los pacientes con insuficiencia cardíaca? revisión del tratamiento farmacológico en hospitalización de medicina interna durante una año, 273
- ¿Es coste-efectiva la introducción de colagenasa de clostridium histolyticum para el tratamiento de la contractura de dupuytren?, 274
- ¿Es posible mantener en remisión a los pacientes reumáticos?, 275
- Acceso a nuevos tratamientos a través de ensayos clínicos y programas de acceso precoz en el marco del posicionamiento terapéutico, 275
- Adecuación a las recomendaciones de las guías clínicas en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, 276
- Adecuación de la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales a las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento, 276
- Adecuación de la terapia antibiótica empírica con carbapenem y valoración de la desescalada terapéutica, 277
- Adecuación y seguridad del uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de patologías osteoarticulares, 278
- Análisis comparativo de la dosificación de terapias anti-TNF en reumatología, 279
- Análisis comparativo de la seguridad de los nuevos inhibidores de proteasa en paciente con hepatitis por virus C, 279
- Análisis comparativo de los eventos hemorrágicos que precisan ingreso hospitalario en pacientes tratados con anticoagulantes orales, 281
- Análisis de coste de denosumab versus pamidronato genérico en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama, 281
- Análisis de la adecuación de las prescripciones de albúmina humana a un protocolo de uso hospitalario, 282
- Análisis de la prescripción de dabigatrán en fibrilación auricular no valvular, 283
- Análisis de los resultados negativos asociados a la medicación en pacientes a tratamiento con pazopanib, 283
- Análisis del impacto de las notas de seguridad de la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios en la prescripción de medicamentos en un área básica de salud, 284
- Análisis del impacto potencial de la introducción de una formulación subcutánea de trastuzumab, 285
- Análisis del tratamiento tras progresión a abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración, 285
- Análisis del uso de daptomicina en osteomielitis, 286
- Análisis del uso de fármacos fuera de indicación en un hospital de tercer nivel, 287
- Antiepilépticos como señal de alerta de iatrogenia en pacientes con crisis convulsivas, 287

- Belimumab: experiencia en nuestro centro, 288
- Bortezomib subcutáneo versus intravenoso: evaluación de la incidencia de neuropatía periférica, 289
- Calidad del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular, 289
- Calidad en la atención a ancianos institucionalizados en tratamiento con antidepresivos, 290
- Certolizumab en la enfermedad de Crohn refractaria al tratamiento convencional, 290
- Cinacalcet en la práctica clínica habitual en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario sin hemodiálisis, 291
- Comparación indirecta de abiraterona y enzalutamida tras quimioterapia, 291
- Coste-utilidad de la monoterapia de la artritis reumatoide con tocilizumab en España, 292
- Cumplimiento de las recomendaciones de uso de cilostazol y evaluación de resultados en salud, 293
- Descripción del tratamiento de segunda línea "off label" en tumores del sistema nervioso central, 293
- Descripción del uso de hierro en anemia en el embarazo, 294
- Desescalamiento terapéutico en pacientes críticos de un hospital general, 294
- Desprescripción en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y su repercusión económica, 295
- Detección, seguimiento y comunicación de interacciones potencialmente graves como contribución al aumento de la seguridad de los tratamientos con dabigatran y rivaroxaban, 295
- Determinación del punto de corte del aclaramiento de creatinina para el ajuste de dosis de enoxaparina, 296
- Duración de la efectividad de las terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide, 297
- Eculizumab en el síndrome hemolítico urémico atípico: de la efectividad a la eficiencia, 297
- Efectividad de boceprevir y telaprevir en pacientes monoinfectados de hepatitis C, 298
- Efectividad del tratamiento con optimización de pautas de adalimumab y etanercept en pacientes con artritis reumatoide, 298
- Efectividad percibida del paciente en tratamiento con colirio de suero autológo para patologías oculares, 299
- Efectividad y seguridad de abiraterona, 300
- Efectividad y seguridad de bevacizumab en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, 300
- Efectividad y seguridad de clofarabina en adultos con leucemia mieloide aguda, 301
- Efectividad y seguridad de la quimioembolización transarterial con doxorrubicina en DC Beads® respecto a la convencional con cisplatino en hepatocarcinoma irresecable, 302
- Efectividad y seguridad de pirfenidona en fibrosis pulmonar idiopática, 302
- Efectividad, seguridad y adecuación del tratamiento con telaprevir en hepatitis C, 303

- Efectividad, seguridad y coste de alteplasa en la fibrinólisis del ictus isquémico, 304
- Eficacia de entecavir en la prevención de la reactivación del virus de hepatitis B en pacientes sometidos a tratamientos inmunomoduladores. 304
- Eficacia de omalizumab en la inducción de tolerancia oral con leche de vaca, 305
- Eficacia del trastuzumab en cáncer de mama metastásico HER-2 antes y despues de la progresión, 306
- Eficacia e impacto económico del romiplostim en un hospital general con dispensación centralizada, 306
- Eficacia y seguridad de levodopa/carbidopa por vía intraduodenal, 307
- Eficacia y seguridad del natalizumab en pacientes diagnosticados de esclerosis multiple, 308
- Eficacia y seguridad del tratamiento de células mesenquimales en enfermedad de injerto contra huésped, 308
- Eficacia y seguridad en el uso del colirio de clorhexidina al 0,02% para el tratamiento de queratitis por acanthamoeba, 309
- Eficiencia de las terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-grave, 309
- Eficiencia y adecuación a las guías clínicas en la utilización de G-CSF en la prevención de la neutropenia febril asociada a quimioterapia, 310
- El reto de disminuir costes en terapias biológicas en reumatología, 311
- Enfermedad de Chagas: la dificultad de evaluar la efectividad del tratamiento, 311
- Equivalencia de dosis-efecto entre eritropoyetina beta (neorecormon) y eritropoyetina zeta (retacrit) en el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, 312
- Eribulina en cáncer de mama metastásico: del ensayo a la práctica clínica, 313
- Estudio comparativo entre dos protocolos de tratamiento de la hiperglicemia hospitalaria: escala móvil de insulina rápida y prescripción de análogos de la insulina, 313
- Estudio de dosificación de fármacos anti-TNF alfa en la fase de mantenimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, 314
- Estudio de la adecuación de la prescripción de medicamentos en dosis unitaria a la guía farmacoterapéutica del hospital, 315
- Estudio de utilización de dexametasona intravitrea en edema macular diabético, 315
- Estudio de utilización de inhibidores de la neuraminidasa en pacientes de una unidad de cuidados intensivos, 316
- Estudio de utilización de inmunoglobulinas inespecíficas fuera de las indicaciones aprobadas en ficha técnica, 317
- Estudio de utilización de la colistina inhalada en pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística, 317
- Estudio de utilización de palivizumab en la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial, 318

- Estudio de utilización del factor protrombínico octaplex®, 319
- Estudio de utilizacion y seguridad de rivaroxabán, 319
- Estudio del tratamiento antibiótico en postoperatorio de apendicitis aguda con criterio de ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos, 320
- Estudio farmacogenético de la influencia de los polimorfismos rs763110, rs1800682, rs12488654, rs20576 y rs2230229 en los genes FASL, FAS, TRAIL y TRAILR1A respectivamente, en la variabilidad de respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes CO, 321
- Estudio farmacogenético sobre el efecto de los polimorfismos rs12488654 en el gen TRAIL, rs1800682 en el gen FAS y rs763110 en el gen FAS-L en la variabilidad de respuesta a infliximab en pacientes con artritis reumatoide, 322
- Estudio retrospectivo de efectividad y toxicidad de cetuximab asociado a radioterapia en el cáncer de cabeza v cuello. 322
- Evaluación a los seis meses de la administración de colagenasa de clostridium histolyticum para el tratamiento de la contractura de dupuytren en un hospital comarcal, 323
- Evaluación de la efectividad y seguridad de pirfenidona, 324
- Evaluación de la efectividad y seguridad del omalizumab en indicaciones no aprobadas, 324
- Evaluación de la eficacia y adecuación del tratamiento antirretroviral en monoterapia, 325
- Evaluación de la profilaxis antibiótica quirúrgica a traves de la historia clínica informatizada, 326
- Evaluación de la utilización de anidulafungina como antifúngico restringido, 326
- Evaluación de la utilización de tigeciclina en infección intraabdominal en pacientes quirúrgicos, 327
- Evaluación de una nueva indicación: trastuzumab en cáncer gástrico, 328
- Evaluación del grado de cumplimiento de un protocolo sobre utilización racional de inhibidores de la bomba de protones en el medio hospitalario, 328
- Evaluación del seguimiento de un protocolo de profilaxis antibiótica en cirugía, 329
- Evaluación del tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, 330
- Evaluación del uso de inmunoglobulinas en un hospital universitario de tercer nivel, 330
- Evaluación del uso de inmunoglobulinas intravenosas mediante la elaboración de un proto, 331
- Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes, 332
- Evolución de la primera línea de terapia biológica: años 2000-2012, 333
- Experiencia con artesunato/amodiaquina en un paciente diagnosticado de malaria aguda complicada, 333
- Experiencia de la utilización de docetaxel/doxorrubicina/ciclofosfamida en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama, 334

- Experiencia de uso de acetato de ulipristal en mujeres con miomas uterinos, 335
- Experiencia en la utilización de extractos de cannabis sativa l. en pacientes con esclerosis múltiple afectados de espasticidad refractaria a otros tratamientos, 335
- Factor recombinante VII activado en el manejo del sangrado incoercible pediátrico no hemofílico, 336
- Fotoaféresis extracorpórea en el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped, 337
- Gestión eficiente de las terapias biológicas. Impacto de la creación de una comisión interdisciplinar, 337
- Hepatitis aguda colestásica de causa farmacológica: a propósito de un caso, 338
- Impacto económico de la implantación de una comisión local de uso de antivirales directos en hepatitis C, 339
- Impacto económico de la intervención de un equipo multidisciplinar en la utilización de palivizumab para inmunoprofilaxis del virus respiratorio sincitial, 339
- Impacto presupuestario de la introducción de tenofivir/emtricitabina/rilpivirina en el Sistema Nacional de Salud español, 340
- Impacto teórico que supondría la implementación en nuestro centro de los Patient Access Scheme aprobados por el NICE y vigentes en Reino Unido, 341
- Implantación del formulario FAR-clínicos de intervenciones farmacoterapéuticas y evaluación del grado de aceptación de las intervenciones más frecuentes, 342
- Influencia de un polimorfismo en la interleuquina 1b en la variabilidad de respuesta a infliximab en pacientes con artritis reumatoide, 342
- Manejo del dolor en el paciente paliativo con úlceras neoplásicas mediante el uso de morfina tópica, 343
- Misoprostol versus dinoprostona en la inducción del parto a término: análisis de efectividad, seguridad y coste. 344
- Mitomicina C en pacientes con cáncer colorrectal previamente tratados, 344
- Nuevas tendencias en la investigación sobre el Alzheimer, 345
- Optimización del tratamiento en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y su repercusión económica, 346
- Optimización del tratamiento en pacientes con úlceras digitales asociadas a esclerodermia y su repercusión económica, 346
- Optimización y seguimiento del gasto farmacoterapéutico en centros sociosanitarios, 347
- Patrón de prescripción y efectividad de maraviroc en pacientes VIH multitratados, 347
- Perfil de utilización de antipsicóticos en una unidad de hospitalización psiquiátrica. ¿Politerapia antipsicótica?, ¿sobredosificación?, 348
- Perfil hepático y uso de fingolimod: primera o segunda línea de tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente, 348
- Posicionamiento de las alternativas terapéuticas orales para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener tras inducción o mantenimiento con ciclofosfamida, 349

- Prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento activo con clopidogrel, 350
- Prescripción de profilaxis tromboembólica en pacientes de servicios médicos, 350
- Proceso de protocolización del tratamiento con terapias biológicas en psoriasis. Impacto económico, 351
- Propranolol oral en el tratamiento de los hemagiomas de la edad pediátrica, 351
- Protocolo de utilización de biológicos en el tratamiento de psoriasis en placas, 352
- Protocolo de utilización de cidofovir intralesional en tratamiento de lesiones dérmicas y laringeas por papiloma virus, 353
- Rasburicasa en pediátria: eficacia y seguridad, 353
- Reducción de dosis en agentes biológicos en artritis reumatoide, 354
- Repercusión del telaprevir en el tratamiento antirretroviral del VIH, 355
- Resultado de la implantación de un protocolo de tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad en el uso de fármacos antiangiogénicos, 355
- Resultados en salud en pacientes con hepatits C en tratamiento con boceprevir o telaprevir, 356
- Revisión del protocolo de uso de palivizumab en un hospital de tercer nivel, 356
- Seguimiento a tres años de la individualización de la terapia enzimática sustitutiva en pacientes Gaucher tipo I, 357
- Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica, 358
- Tacrolimus 0,1% en orabase para el tratamiento del líquen plano en pacientes hematológicos, 359
- Tasa de sangrado y factores asociados al tratamiento con enoxaparina en pacientes con insuficiencia renal, 359
- Tratamiento de la enfermedad de dupuytren con colagenasa de *clostridium hystoliticum*, 360
- Uso de linezolid en un hospital de tercer nivel, 361
- Uso de rituximab fuera de indicación en las enfermedades autoinmunes sistémicas reumáticas, 361
- Uso de toxina botulínica tipo a en el tratamiento sintomático de la disfonía espasmódica, 362
- Utilidad de la morfina tópica en el tratamiento de úlceras cutáneas. 363
- Utilización de abiraterona en el cáncer de próstata metastásico, 363
- Utilización de dabigatrán y rivaroxabán en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, 364
- Utilización de hierro intravenoso en la anemia postquirúrgica, 365
- Utilización de inhibidores de la bomba de protones en la prevención de sangrado digestivo en pacientes hospitalizados, 365
- Utilización de los nuevos anticoagulantes en fibrilación auricular tras la creación de un grupo de consenso terapéutico multidisciplinar, 366
- Utilización de paclitaxel-albumina en un hospital de tercer nivel, 367

- Utilización de rituximab en el lupus eritematoso sistémico. 367
- Utilización de ustekinumab en psoriasis en un hospital universitario, 368
- Utilización, eficacia y seguridad de bevacizumab en el tratamiento de cáncer epitelial de ovario, 369
- Valoración de la efectividad, toxicidad y costes del tratamiento con abraxane® en cáncer de mama metastásico. 369

#### CLASIFICACIÓN: FARMACOCINÉTICA

- Adecuación de la monitorización de fármacos anticonvulsivantes en pacientes psiquiátricos a las recomendaciones actuales, 370
- Ajuste posológico de tacrolimus y everolimus en pacientes trasplantados hepáticos tras inicio de terapia con boceprevir, 371
- Aminoglucósidos y vancomicina: adecuación de las monitorizaciones solicitadas al servicio de farmacia, 371
- Aplicación del docking molecular al cálculo de interacciones farmacocinéticas sobre p-glicoproteína, 372
- Asociación entre polimorfismos en cyp2c8, cyp1b1 y abcb1 y la toxicidad por paclitaxel, 373
- Descripción de la interacción de telaprevir con inhibidores de calcineurina, 373
- Efectividad de las recomendaciones del servicio de farmacia en la monitorización de vancomicina en hemodiálisis, 374
- Estudio farmacogenético sobre la influencia del polimorfismo rs1800682 del gen del FAS en la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 374
- Evaluación de la eficacia del tratamiento del osteosarcoma con metotrexato a altas dosis, tras aplicar un programa de monitorización farmacocinética, y relación de la eficacia con los parámetros farmacocinéticos, 375
- Experiencia de uso de Modigraf<sup>®</sup> en el postrasplante pulmonar inmediato, 376
- Farmacocinética de metronidazol y cefuroxima en profilaxis quirúrgica de cirugía colorrectal, 376
- Idoneidad de las determinaciones séricas de digoxina durante la hospitalización, 377
- Influencia de la administración de nutrición parenteral en el aclaramiento de ciclosporina, 378
- Influencia de los polimorfismo rs8099917 y rs12979860 de la interleucina 28 en la respuesta al tratamiento con interferón-alfa/beta pegilado más ribavirina en pacientes con hepatitis C, 378
- Intercambiabilidad entre genéricos de valaciclovir autorizados en españa, 379
- Intervención farmacéutica en la monitorización farmacocinética de pacientes en tratamiento con digoxina.
   Una apuesta por la pauta diaria, 379
- Modelo farmacocinético poblacional de la vancomicina administrada por vía intraperitoneal en pacientes con peritonitis durante la diálisis peritoneal continua ambulatoria, 380

- Monitorización de infliximab y anticuerpos anti-infliximab en la práctica asistencial, 381
- Monitorización de niveles plasmáticos de piperacilinatazobactam en un paciente con sepsis de origen biliar e insuficiencia renal. 381
- Monitorización de niveles plasmáticos de voriconazol, 382
- Monitorización de vancomicina en una unidad de cuidados intensivos neonatal, 382
- Monitorización farmacocinética de infliximab y anticuerpos anti-infliximab en pacientes con enfermedades dermatológicas, 383
- Monitorización farmacocinética de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico, 384
- Nefrotoxicidad asociada a vancomicina en pacientes en monitorización farmacoterapéutica, 384
- Nefrotoxicidad por vancomicina en pacientes de edad avanzada: factores de riesgo, 385
- Papel de la farmacia de hospital y atención primaria en el ámbito de la farmacogenética, 386
- Perfil de seguridad de la digoxina oral en pacientes cardiópatas, 386
- Protocolo de dosificación y monitorización de vancomicina en pacientes neonatos y pediátricos, 387
- Relación entre las concentraciones de everolimus en sangre total determinadas mediante inmunoanálisis turbidimetrico potenciado con partículas (Architect c4000) y el inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (Architect i1000) específico de, 388
- Revisión de la pauta posológica inicial de amikacina en neonatos mediante análisis farmacocinético, 388
- Seguimiento farmacéutico en pacientes con dosificaciones especiales en tratamiento con heparina, 389
- Utilidad clínica de la monitorización de levetiracetam, 390
- Utilización de everolimus en trasplante renal, 390
- Valoración del análisis farmacocinético en la monitorización de niveles plasmáticos de pacientes tratados con digoxina, 391

## CLASIFICACIÓN: GESTIÓN DE LA CALIDAD

- Análisis de auditoría de historias farmacoterapéuticas en dos periodos en un hospital comarcal, 392
- Análisis de la actividad farmacéutica de una unidad de ensayos clínicos oncológicos fase I, 392
- Análisis de la implantación de un sistema automatizado de dispensación de medicamentos en una unidad de urgencias, 393
- Análisis modal de fallos y efectos del proceso de dispensación de medicamentos por el servicio de farmacia, 394
- Calidad de los procesos en el área de elaboraciones no estériles de un servicio de farmacia, 394
- Calidad en el uso de sistemas automatizados de dispensación, 395
- Conservación en frío de fármacos en investigación, ¿son objetivos los criterios establecidos?, 396
- Control de calidad gravimétrico en la elaboración de preparados en una unidad de citotóxicos, 396

- Control de producción cualitativo-cuantitativo y trazabilidad en la preparación de citostáticos, 397
- Coste farmacoterapéutico de los trasplantes hematopoyéticos autólogo y alogénico, 398
- Definición y evaluación de indicadores de calidad sobre las incidencias relacionadas con un sistema de dispensación en dosis unitaria, 398
- Diseño e implantación de una aplicación informática para el seguimiento de trazabilidad en la preparación de quimioterapias y otras mezclas intravenosas en el servicio de farmacia, 399
- Diseño y aplicación de una herramienta informática para mejorar el proceso de conciliación de medicación durante las transiciones asistenciales, 400
- Eficiencia de la implantación de un circuito de reciclaje de citostáticos y su impacto económico, 400
- El análisis modal de fallos como herramienta para la resolución de conflictos éticos en la farmacoterapia, 401
- Estimación del tiempo ahorrado en una jornada laboral como consecuencia de la utilización de un protocolo de prescripción electrónica, 402
- Evaluación de la calidad de proveedores de medicamentos en un servicio de farmacia hospitalario, 402
- Evaluación de la implantación de un sistema de citación electrónica en el área de pacientes externos, 403
- Evaluación de los errores encontrados en el botiquín del carro de parada cardiorespiratoria, 403
- Evaluación del dolor agudo en pacientes hospitalizados: una oportunidad de mejora, 404
- Impacto económico del tratamiento antirretroviral: medidas de ahorro limitadas por la coordinación ministerio de sanidad –industria– comisiones de farmacia, 404
- Implantación de acciones de mejora y repercusión sobre la satisfacción del usuario de la consulta externa de farmacia, 405
- La voz del cliente en un servicio de farmacia: medida de su satisfacción, 406
- Mejora de la calidad mediante la implantación de la metodología Lean Seis Sigma, 406
- Nueva estrategia de calidad: sistema de información normalizado para objetivos de calidad, 407
- Papel del servicio de farmacia en el control del dolor agudo postoperatorio, 408
- Prescripción electrónica asistida: influencia de la protocolización farmacológica sobre la terapia secuencial, 408
- Programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales, 409
- Resultados preliminares de un estudio sobre el acceso a los medicamentos huérfanos, 410
- Satisfacción percibida por los pacientes externos tras la implantación de un protocolo de confidencialidad, 410
- Seguimiento del sistema de control de calidad de mezclas intravenosas estériles en un hospital de tercer nivel, 411
- Terapia biológica en artritis crónica. optimización de recursos sanitarios, 412

 Training in Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPS) for a hospital pharmacist during a post-residency program, 412

#### CLASIFICACIÓN: GESTIÓN Y DESARROLLO ORGANIZATIVO

- Análisis comparativo entre el coste-efectividad de hierro carboximaltosa y hierro sacarosa, 413
- Análisis de la evolución en el consumo de carbapenems mediante la utilización de medias móviles, 414
- Análisis de la rentabilidad económica de la puesta en marcha del área de elaboración de citostáticos y mezclas intravenosas en el servicio de farmacia, 414
- Análisis de la utilidad de la integración de las aplicaciones informáticas de prescripción electrónica y de gestión del censo online en pacientes polimedicados institucionalizados en un centro sociosanitario, 415
- Análisis del coste del tratamiento farmacoterapéutico del transplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, 416
- Análisis descriptivo de la evolución y situación actual de la unidad de ensayos clínicos, 416
- Analisis económico de la integración de un farmacéutico hospitalario en dos centros sociosanitarios, 417
- Aplicación de técnicas de "inteligencia empresarial" al diseño de un cuadro de mandos para un servicio de farmacia, 417
- Automatización de la gestión de la medicación de los stocks periféricos en un servicio de urgencias, 418
- Características de los ensayos clínicos abiertos en el servicio de farmacia de un hospital oncohematológico, 419
- Contribución de la prescripción externa hospitalaria al gasto farmacéutico tras la implantación de la receta electrónica. 419
- Creación de una unidad funcional de terapias biológicas en artritis crónicas, 420
- Describir las indicaciones de uso de ranibizumab y evaluar el impacto económico de la optimizaciónde viales, 420
- Diseño de un sistema de indicadores para monitorizar el uso de los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos, 421
- Doble cajón: nuevo sistema de almacenaje de medicamentos en las unidades de hospitalización, 422
- Estudio de la calidad de los procesos de almacenamiento y dispensación de medicamentos en una unidad de pacientes externos como paso previo a su robotización, 422
- Estudio de la medicación devuelta por las unidades de hospitalización, 423
- Evaluación del impacto tras la implantación de un sistema de dispensación semiautomatico en urgencias, 424
- Evolución del uso de lenalidomida y de su impacto económico en un hospital terciario, 425
- Experiencia de un traslado de un hospital de tercer nivel y la adaptación al nuevo escenario, 425
- Experiencia y evaluación de la rotación del residente de farmacia hospitalaria por atención primaria, 426
- Gestión clínica: coste del tratamiento farmacoterapéutico del cáncer de mama, 427

- Impacto de la gestión de tratamientos antineoplásicos devueltos al servicio de farmacia, 427
- Impacto de la implantación de sistemas automatizados de dispensación de medicamentos en un servicio de urgencias, 428
- Impacto de la incorporación de novedades terapéuticas en la prescripción de atención primaria y atención especializada hospitalaria, 428
- Impacto del cese de financiación de los medicamentos recogidos en la resolución de 2 de agosto de 2012 de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, 429
- Impacto económico de cambio de sildenafilo a tadalafilo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, 430
- Impacto económico de la extensión del plazo de validez de los viales para un solo uso en oncología, 430
- Impacto económico de la hormona de crecimiento tras adjudicación de un único proveedor, 431
- Impacto económico de la optimización del uso de sistemas opacos de administración de mezclas intravenosas, 431
- Impacto económico de la oxigenoterapia continua domiciliaria en un área de gestión sanitaria, 432
- Impacto económico del cambio a presentaciones disponible en dosis unitarias, 433
- Impacto económico derivado de la entrada en vigor de la resolución SC 403\_10 en un distrito sanitario andaluz. 434
- Impacto económico y asistencial de los tratamientos orales onco-hematológicos dispensados desde el servicio de farmacia, 434
- Impacto en el coste por proceso derivado de una nueva vía de administración para bortezomib, 435
- Implantación del sistema Kanban como mejora en la gestión del material sanitario en quirófano, 435
- Informes del servicio de farmacia sobre ensayos clínicos previos a la conformidad de la dirección, 436
- Modelo colaborativo integral y prescripción electrónica a paciente ambulatorio: una sinergia positiva imprescindible. 437
- Optimización de dosis en pacientes reumatológicos con etanercept y adalimumab, 437
- Programa optimizado de profilaxis contra el virus respiratorio sincitial con palivizumab, 438
- Protocolo de agrupación de citaciones de pacientes asociado al fraccionamiento de viales de ranibizumab, 438
- Proyecto de dispensación de jeringas de metotrexato, 439
- Rentabilidad en una unidad de mezclas intravenosas y nutrición parenteral en un hospital de tercer nivel, 440
- Repercusión económica de la modificación del protocolo de conservación de viales de citostáticos, 440
- Revisión de la viabilidad del transporte de medicamentos a traves de un tubo neumático, 441
- Servicio de farmacia como farmacia de referencia en la gestión de medicamentos en investigación, 441
- Tratamiento logístico de gases medicinales medicamentos en un sistema integral de gestión, 442

 Utilización de un sistema robotizado (Rowa V-Max) en la automatización de la reposición de botiquines de planta, 443

#### CLASIFICACIÓN: NUTRICIÓN CLÍNICA

- Adecuación de las nutriciones parenterales comerciales disponibles en el hospital a las protocolizadas de mayor uso. 444
- Análisis de las prescripciones de nutrición parenteral durante 2012 en un hospital terciario, 444
- Descripción de un sistema integrado de gestión de nutrición parenteral, 445
- Estudio comparativo del cálculo del gasto energético total mediante la ecuación de Ireton-Jones y la ecuación de Harris-Benedict en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. 446
- Evaluación de factores que influyen en el control gravimétrico de las nutriciones parenterales, 446
- Evaluación de la nutrición parenteral en un hospital comarcal, 447
- Evaluación de la prescripción de nutrición parenteral en recién nacidos pretermino, 447
- Evaluación de la utilización de glutamina como suplemento de la nutrición parenteral en un hospital general, 448
- Evolución del estado nutricional en el paciente oncológico sometido a quimioterapia concomitante con radioterapia del tracto digestivo superior, 448
- Experiencia de 11 años en nutrición parenteral domiciliaria en un hospital general docente, 449
- Incidencia de colestasis en recién nacidos pre-término con nutrición parenteral, 450
- Intervenciones sanitarias en pacientes portadores de sonda enteral, 450
- Mejora del aprovechamiento de las nutriciones parenterales elaboradas por el servicio de farmacia, 451
- Nutrición parenteral en pacientes con sospecha de hipersensibilidad a la soja, 452
- Nutrición parenteral total de corta duración en pacientes adultos: factores relacionados con su prescripción, 452
- Screening nutricional en pacientes ingresados en un servicio de geriatría, 453
- Uso de una nutrición parenteral estándar en prematuros en el servicio de UCI neonatal en un hospital de tercer nivel. 453
- Valoración del conocimiento sobre soporte nutricional parenteral del personal de enfermería implicado en el proceso, 454

#### CLASIFICACIÓN: SALUD 2.0

- Análisis de actividad y contenidos de un blog desarrollado en una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos, 455
- Comisión de discrepancias: herramienta de salud 2.0 para la conciliación farmacoterapéutica entre diferentes proveedores de salud, 455
- Conciliación farmacoterapéutica en la web 2.0, 456

- Creación e implantación de una plataforma web como herramienta de gestión integral de los ensayos clínicos, 457
- Desarrollo de un canal youtube como herramienta de información a los pacientes, 457
- Desarrollo de un escritorio virtual Symbaloo® para la optimización de la gestión de la información en un servicio de farmacia hospitalaria, 458
- Desarrollo de una base de datos en red para el seguimiento de pacientes en tratamiento del virus de la hepatitis C con triple terapia, 459
- E-health en pacientes crónicos y resultados en salud, 459
- Encuesta sobre el uso de recursos electrónicos a pacientes externos, 460
- Evaluación de la calidad de las aplicaciones móviles sanitarias destinadas a pacientes con infección por VIH. 460
- Grado de satisfacción de la implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida en un hospital general, 461
- Impacto en la adecuación de la prescripción de fármacos en insuficiencia renal tras implantación de un programa de intervención farmacéutica, 462
- Implantación de un sistema de blended learning para la ayuda a la formación especializada, 463
- Implantación de una herramienta 2.0 en un servicio de farmacia, 463
- Integración del servicio de farmacia en la historia de salud digital, 464
- Metodología y participación del farmacéutico de hospital en el desarrollo y despliegue de la web 2.0 en un centro hospitalario de nivel III, 465
- Soporte farmacocinético ambulatorio 2.0: otra forma de hacer las cosas, 465
- Uso de internet como fuente de información por parte de los pacientes, 466
- Validación tradicional versus automatizada en pacientes hospitalizados: es necesario innovar, 467
- Visor de historia farmacoterapéutica extrahospitalaria: herramienta de ayuda para la conciliación del tratamiento al ingreso y tras el alta, 467
- Web 2.0 en el entorno sanitario ¿en qué punto estamos los farmacéuticos hospitalarios?, 468
- Revisión y evaluación de aplicaciones para smartphone para mejorar la adherencia de pacientes, 469
- Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B using a smartphone application, 469

## Clasificación: Seguridad clínica. Gestión del riesgo

- Actualización del contenido en látex de los medicamentos de la guía farmacoterapéutica, 470
- Análisis de los registros de errores de medicación tras la implantación de un nuevo formulario de notificación, 471
- Auditoría de historias farmacoterapéuticas como herramienta para la seguridad del paciente, 471

- Calidad del proceso de dispensación de medicamentos en dosis unitaria tras la implantacion de un sistema semiautomatizado de almacenamiento y dispensación de medicamentos, 472
- Concordancia de la medicación habitual registrada en horus y la obtenida en entrevista con el paciente, 473
- Dabigatrán etexilato en la población anciana: ¿se usa correctamente?, 473
- Deficiencias en la prescripción manual optimizables mediante prescripción electrónica asistida, 474
- Déficit de hormona de crecimiento asociada al tratamiento antipsicótico, 475
- Desarrollo de un sistema de dispensación por código de barras en la unidad de pacientes externos, 475
- Descripción de la incidencia de linfoma secundario a terapia biológica, 476
- Descripción y valoración de un procedimiento de notificación de introducción o modificación de medicación de aspecto o pronunciación similar en un hospital general universitario, 477
- Detección de errores de administración con el sistema de prescripción electrónica asistida con hojas de administración de medicamentos impresas, 477
- Detección de hiperpotasemia inducida por medicamentos mediante el análisis de los grupos relacionados con el diagnóstico, 478
- Diseño de un sistema de ayuda a la prescripción electrónica, 478
- Efectividad de las bombas de infusión inteligentes para mejorar la seguridad en la administración intravenosa de medicamentos, 479
- Elaboración de una guía de medicamentos que contienen látex: actualización 2013, 480
- Elaboración del mapa de riesgo de una unidad de gestión clínica de farmacia, 480
- Errores de medicación en ensayos clínicos, 481
- Evaluación de los errores de medicación relacionados con la administración en pacientes hospitalizados, 482
- Experiencia con el sistema de notificación y aprendizaje para la seguridad del paciente en el servicio de farmacia de un hospital general durante los dos primeros años tras su implantación, 483
- Fármacos alertantes: impulso de la farmacovigilancia, 483
- Fiabilidad de infusores elastoméricos utilizados en quimioterapia, 484
- Identificación y análisis de errores en la prescripción y preparacón de citostáticos endovenosos como factor de mejora de la calidad asistencial, 484
- Implantación de un protocolo clínico para la administración segura del potasio intravenoso y evaluación dos años después, 485
- Implementación de soluciones diluidas de potasio en un servicio de urgencias, 486
- Incidencia de sospechas de reacción adversa a medicamento en un hospital pediátrico, 487

- Mejora continua e implantación de prácticas seguras en centros sociosanitarios, 487
- Mejora de la calidad en la notificación, registro y actuación ante una extravasación: interrelación farmacia-enfermería en un hospital de día onco-hematológico, 488
- Participación en el pilotaje de un sistema de notificación de incidentes sin daño. Análisis de los incidentes relacionados con la medicación y medidas de mejora, 488
- Prevalencia de hiperparatiroidismo en pacientes tratados con sales de litio, 489
- Programa de prevención de errores por similitud ortográfica en los nombres de los medicamentos, 490
- Protocolización de medicamentos de alto riesgo en el paciente crítico, 490
- Protocolo de utilización de cloruro potásico intravenoso: implantación y seguimiento, 491
- Reacciones adversas durante la administración de medicamentos producidas en un hospital de día, 492
- Reacciones adversas graves a metamizol: ¿más frecuentes de lo aceptable?, 493
- Reacciones adversas graves notificadas de terapias biológicas en el tratamiento de enfermedades inmunitarias, 493

- Riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento con bloqueantes del factor de necrosis tumoral en patologías reumáticas, 494
- Seguridad de daptomicina a dosis elevadas en pacientes hospitalizados, 494
- Seguridad de fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple, 495
- Seguridad de las soluciones concentradas de potasio en un hospital de tercer nivel, 496
- Seguridad del dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular, 496
- Sindrome QT largo asociado a la utilización de psicofármacos, 497
- Tuberculosis en pacientes a tratamiento con anti-TNF: un efecto secundario evitable, 498
- Uso de un programa informático de soporte a la validación farmacéutica como herramienta de control de calidad de la farmacoterapia, 498
- Utilizacion de la metodologia de analisis modal de fallos y efectos para la mejora de la seguridad del proceso asistencial de dispensacion de medicamentos en dosis unitaria, 499

**FIN DEL VOLUMEN 37**