



# Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 39. Número 6. Noviembre-Diciembre 2015

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

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

317 Carta abierta de despedida a los socios de la SEFH

## Originales

- 320 Toxicidad hematológica inducida por linezolid  
*Libe Moraza, Leire Leache, Irene Aquerreta y Ana Ortega*
- 333 Análisis descriptivo de los motivos que originan visitas a urgencias en pacientes oncológicos: toxicidad postquimioterapia  
*Silvia Buendía Bravo, Eva González Haba Peña, Raquel García Sánchez, Paula Arrabal Durán, María Norberta Sánchez Fresneda y María Sanjurjo Sáez*
- 338 Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia  
*Jorge Enrique Machado Alba, Paula Andrea Moreno Gutiérrez y Juan Carlos Moncada Escobar*
- 350 Efectividad y seguridad del ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis infantil  
*Alberto Martín Siguero, Vera Lucía Áreas Del Águila, María Teresa Franco Sereno, Ana Isabel Fernández Marchante, Raúl Pérez Serrano y Carmen Encinas Barrios*
- 358 Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo  
*Beatriz Bernabéu Soria, Máxima Mateo García, Carmina Wanden-Berghe, Mercedes Cervera Peris, Guadalupe Piñeiro Corrales y Javier Sanz-Valero*

## Comunicación breve

- 378 Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica  
*Vanessa Romero Díaz-Maroto, Marina Sánchez Cuervo, Miguel Ángel Rodríguez Sagrado y Teresa Bermejo Vicedo*

## Revisiones

- 382 Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura  
*Celia González Guerrero y José Bruno Montoro Ronsano*

## Cartas al director

- 399 Vancomicina versus teicoplanina en la profilaxis antibiótica quirúrgica  
*Inmaculada Zas-García, Jose María Gutierrez-Urbon e Isabel Martín-Herranz*
- 402 Octreotida subcutánea para el tratamiento del síndrome del Blue Rubber Bled Nevus: a propósito de un caso  
*Beatriz López Centeno, Sira Sanz Márquez y Montserrat Pérez Encinas*
- 405 Perforación gastrointestinal secundaria a tratamiento con bevacizumab en carcinoma de cuello uterino  
*Elisabet Nogué-Pujadas, Clara Lezcano-Rubio, David López-Sisamón y Margarita Romeo-Marín*
- 407 Nefropatía aguda por depósitos de oxalato en un paciente con síndrome de malabsorción por pancreatitis crónica  
*Cristóbal Gallego Muñoz y María Victoria Manzano Martín*
- 409 Índice anual





# Farmacia HOSPITALARIA

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

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

## Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales  
*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.*  
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

## Editor Jefe

Javier Sanz Valero  
*Universidad Miguel Hernández  
(San Joan de Alicante)*  
jsanz@umh.es

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

Dña. Ana Lozano Blázquez

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

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



**Edición y Administración**  
**Grupo Aula Médica, S.L.**

### OFICINA

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

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

© Grupo Aula Médica, S.L. 2015

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 2015 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

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

### Suscripción y pedidos

**Grupo Aula Médica, S.L.**

#### Tarifas de suscripción:

*Profesional:* 139 € (IVA incluido) • *Institución:* 362 € (IVA incluido)

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

**[www.aulamedica.es](http://www.aulamedica.es)**  
**[www.libreriasaulamedica.com](http://www.libreriasaulamedica.com)**



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

### Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

### Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

### Tesorero

D. Javier García Pellicer

### Secretaria

Dña. Montserrat Perez Encinas

### Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

### Delegado Autonómico Aragón

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

### Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

### Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

### Delegado Autonómico Cantabria

Dña. Maria Sufrategui Ochagavia

### Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

### Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

### Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

### Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

### Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

### Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

### Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

### Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

### Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Pilar Blázquez Bea

### Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

### Delegado Autonómico País Vasco

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

### Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzon Blanco

### Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales  
*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.*  
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

## Editor Jefe

Javier Sanz Valero  
Universidad Miguel Hernández  
(San Joan de Alicante)  
jsanz@umh.es

## Comité editorial

Ana Álvarez Díaz  
*Hospital Ramon y Cajal - Madrid*  
aalvarezd@salud.madrid.org

Olga Delgado Sánchez  
*Hospital Son Espases -  
Palma De Mallorca*  
olga.delgado@ssib.es

Milagros García Peláez  
*Hospital Parc Taulí - Sabadell*  
icosgp@gmail.com

Álvaro Giménez Manzorro  
*Hospital Gregorio Marañón - Madrid*  
alvaro.gimenez@salud.madrid.org

Olatz Ibarra Barrueta  
*Hospital De Galdakao - Galdakao*  
olatziparra@gmail.com

Eduardo López Briz  
*Hospital Universitario y Politécnico  
La Fe - Valencia*  
lopez\_edubri@gva.es

M<sup>a</sup> Carmen López Cabezas  
*Hospital Clínic i Provincial -  
Barcelona*  
mclopez1@clinic.ub.es

Irene Mangues Bafalluy  
*Hospital Arnau De Vilanova - Lérida*  
imangues.lleida.ics@gencat.cat

Juan Enrique Martínez De La Plata  
*Hospital De Poniente - El Ejido*  
juanenriquemartinezdelaplata@gmail.com

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares  
*Hospital Gregorio Marañón - Madrid*  
cecilia.martinez@salud.madrid.org

José Manuel Martínez Sesmero  
*Hospital Virgen de la Salud - Toledo*  
jmmartinezs@gmail.com

Javier Merino Alonso  
*Hospital Nuestra Señora de Candelaria -  
Sta. Cruz de Tenerife*  
fmeralo@gobiernodecanarias.org

Xavier Milara Paya  
*Hospital Arnau De Vilanova - Valencia*  
xmilara@hotmail.com

Rosario Olivera Fernández  
*Estructura Organizativa de Gestión  
Integrada - Pontevedra*  
rosario.olivera.fernandez@sergas.es

M<sup>a</sup> José Otero López  
*Hospital Univ. Salamanca - Salamanca*  
mjotero@telefonica.net

Javier Sáez de la Fuente  
*Hospital Infanta Leonor - Madrid*  
javier.saezde la@salud.madrid.org

Mariola Sirvent Ochando  
*Clínica Vistahermosa - Alicante*  
m.sirvento@telefonica.net

Marisol Ucha Sanmartín  
*Estructura Organizativa de Gestión  
Integrada - Vigo*  
marisol.ucha.sanmartin@sergas.es

## Comité científico

Armando João Alcobia da Silva Martins  
*Hospital Garcia de Orta  
Almada - Portugal*

Teresa Bermejo Vicedo  
*Hospital Ramon y Cajal  
Madrid*

Angel Carracedo Alvarez  
*Universidad de Santiago de Compostela  
Santiago de Compostela - España*

Matthew C. Grissinger  
*Institute for Safe Medication Practices  
Horsham (Pensilvania) - Estados Unidos*

José Antonio de Oliveira Batistuzzo  
*Faculdade de Farmácia Oswaldo Cruz  
São Paulo - Brasil*

Jesús Rodríguez Baño  
*Unidad Intercentros de  
Enfermedades Infecciosas,  
Microbiología y Medicina Preventiva,  
Hospitales Universitarios  
Virgen Macarena y Virgen del Rocío  
Sevilla - España*

Rita Shane  
*Cedars-Sinai Medical  
Center Beverly  
(Los Angeles) - Estados Unidos*

Anthony Sinclair  
*Birmingham Children's Hospital  
NHS Foundation Trust  
Birmingham  
Reino Unido*

Arash Talebi Dabestani  
*New York University  
Langone Medical Center  
New York - Estados Unidos*

William Thornhill  
*Evelina London Children's Hospital  
Londres*

Lloyd Vernon Allen Jr.  
*International Journal  
of Pharmaceutical Compounding  
Edmond (Oklahoma)  
Estados Unidos*

Jean Vigneron  
*University Hospital  
Vandoeuvre - Francia*

## NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

### Política editorial

La revista *Farmacia Hospitalaria* es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español o inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar el rechazo del trabajo.

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

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

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

### Tipos y extensión de los artículos

**Editorial.** Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la SEFH, con los comités de la revista, temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/as autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

**Original.** Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacia hospitalaria.

Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los/as lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

**Original breve.** Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

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

**Artículo de opinión.** Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los/as autores/as. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede son enviados a revisores/as externos/as. Salvo que se indique de forma expresa, no representará la postura oficial del comité editorial de la revista ni de la SEFH.

**Cartas al director.** Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que comente:

- Casos clínicos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos

atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso.

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Extensión orientativa de los artículos

| Tipo de artículo   | Resumen                   | Texto          | Tablas y figuras | Referencias |
|--------------------|---------------------------|----------------|------------------|-------------|
| Editoriales        | - - -                     | 2.000 palabras | 1                | 10          |
| Originales         | Estructurado 250 palabras | 3.500 palabras | 6                | 30          |
| Originales breves  | Estructurado 150 palabras | 2.000 palabras | 3                | 15          |
| Revisión           | Estructurado 300 palabras | 6.000 palabras | 6                | 150         |
| Opinión            | 250 palabras              | 2.000 palabras | 2                | 15          |
| Cartas al director | - - -                     | 400 palabras   | 1                | 5           |

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

## NORMAS DE PRESENTACIÓN

### Aspectos formales del artículo

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

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

### Recomendaciones para la publicación

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

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

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://hdl.handle.net/1871/23210/>

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

### Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observacionales.

les (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>; CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>; TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>; STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/> y PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>. Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria (<http://www.espanol.equator-network.org/home/>).

#### Adherencia a recomendaciones éticas

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

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

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

## PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también podrá realizar el seguimiento del estado del artículo.

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

#### Primer documento

**Página del título:** Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

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

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/as autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Farmacia Hospitalaria recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que Farmacia Hospitalaria publicará los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

**Carta de presentación:** Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.
- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el/la editor/a jefe de Farmacia Hospitalaria.

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

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

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

**Financiación:** Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».

**Agradecimientos:** Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

**Conflicto de interés:** Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/as autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/a jefe podrá requerir a los/as autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial.

#### Segundo documento (cuerpo del artículo)

**Resumen:** En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas.

**Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo



imposibilidad, deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la U.S. *National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

**Abstract y keywords:** Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.

**Aportación a la literatura científica:** En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

- Describir en un párrafo de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas o la farmacia hospitalaria en general.

**Introducción:** Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo.

**Métodos:** Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.

En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Es importante seguir las guías y recomendaciones que proponen las normas de Farmacia Hospitalaria.

**Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

**Discusión:** Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

**Tablas:** Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

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

**Pies de figuras:** Apartado, tras las tablas, donde incluir las leyendas de las figuras, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos.

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

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónica debe indicarse la fecha de esa publicación.

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

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

Pueden consultarse algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado al final de este documento.

## Figuras

Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

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

### 1. Artículo original o revisión:

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

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

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

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

### 3. Artículos pendientes de publicación:

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

### 4. Libros y monografías:

- Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

### 5. Capítulo de libro:

- Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. *Informe científico o técnico:*

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

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

7. *Tesis doctoral:*

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

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

8. *Documentos legales:*

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

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

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

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

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

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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





# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Sumario

Volumen 39. Número 6.  
Noviembre-Diciembre 2015

317 Carta abierta de despedida a los socios de la SEFH

### Originales

320 Toxicidad hematológica inducida por linezolid

*Libe Moraza, Leire Leache, Irene Aquerreta y Ana Ortega*

333 Análisis descriptivo de los motivos que originan visitas a urgencias en pacientes oncológicos: toxicidad postquimioterapia

*Silvia Buendía Bravo, Eva González Haba Peña, Raquel García Sánchez, Paula Arrabal Durán, María Norberta Sánchez Fresneda y María Sanjurjo Sáez*

338 Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia

*Jorge Enrique Machado Alba, Paula Andrea Moreno Gutiérrez y Juan Carlos Moncada Escobar*

350 Efectividad y seguridad del ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis infantil

*Alberto Martín Siguero, Vera Lucía Áreas Del Águila, María Teresa Franco Sereno, Ana Isabel Fernández Marchante, Raúl Pérez Serrano y Carmen Encinas Barrios*

358 Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo

*Beatriz Bernabéu Soria, Máxima Mateo García, Carmina Wanden-Bergbe, Mercedes Cervera Peris, Guadalupe Piñeiro Corrales y Javier Sanz-Valero*

### Comunicación breve

378 Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica

*Vanessa Romero Díaz-Maroto, Marina Sánchez Cuervo, Miguel Ángel Rodríguez Sagrado y Teresa Bermejo Vicedo*

### Revisiones

382 Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura

*Celia González Guerrero y José Bruno Montoro Ronsano*

### Cartas al director

399 Vancomicina versus teicoplanina en la profilaxis antibiótica quirúrgica

*Inmaculada Zas-García, Jose Maria Gutierrez-Urbon e Isabel Martin-Herranz*

## Sumario *(cont.)*

Volumen 39. Número 6.  
Noviembre-Diciembre 2015

- 402 Octreotida subcutánea para el tratamiento del síndrome del Blue Rubber Bled Nevus: a propósito de un caso  
*Beatriz López Centeno, Sira Sanz Márquez y Montserrat Pérez Encinas*
- 405 Perforación gastrointestinal secundaria a tratamiento con bevacizumab en carcinoma de cuello uterino  
*Eliabets Nogué-Pujadas, Clara Lezcano-Rubio, David López-Sisamón y Margarita Romeo-Marín*
- 407 Nefropatía aguda por depósitos de oxalato en un paciente con síndrome de malabsorción por pancreatitis crónica  
*Cristóbal Gallego Muñoz y María Victoria Manzano Martín*
- 409 **Índice Anual**



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 39. Number 6.  
November-December 2015

317 Farewell open letter to SEFH members

### Originals

320 Linezolid-induced haematological toxicity

*Libe Moraza, Leire Leache, Irene Aquerreta and Ana Ortega*

333 Causes of the emergency department visits in cancer patients: post-chemotherapy toxicity

*Silvia Buendía Bravo, Eva González Haba Peña, Raquel García Sánchez, Paula Arrabal Durán, María Norberta Sánchez Fresneda and María Sanjurjo Sáez*

338 Hospital medication errors in a pharmacovigilance system in Colombia

*Jorge Enrique Machado Alba, Paula Andrea Moreno Gutiérrez and Juan Carlos Moncada Escobar*

350 Efficacy and safety of alendronic acid in the treatment of osteoporosis in children

*Alberto Martín Siguero, Vera Lucía Áreas Del Águila, María Teresa Franco Sereno, Ana Isabel Fernández Marchante, Raúl Pérez Serrano and Carmen Encinas Barrios*

358 Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital

*Beatriz Bernabéu Soria, Máxima Mateo García, Carmina Wanden-Berghe, Mercedes Cervera Peris, Guadalupe Piñeiro Corrales and Javier Sanz-Valero*

### Brief communications

378 Adherence to entecavir for chronic hepatitis B and correlation with effectiveness

*Vanessa Romero Díaz-Maroto, Marina Sánchez Cuervo, Miguel Ángel Rodríguez Sagrado and Teresa Bermejo Vicedo*

### Reviews

382 Physiopathology and treatment of critical bleeding: a literature review

*Celia González Guerrero and José Bruno Montoro Ronzano*

### Letters to the editor

399 Vancomycin versus teicoplanin use as antibiotic prophylaxis in surgery

*Inmaculada Zas-García, Jose Maria Gutierrez-Urbon and Isabel Martin-Herranz*

## Contents *(cont.)*

Volume 39. Number 6.  
November-December 2015

- 402 Treatment of Blue Rubber Bled Nevus syndrome with subcutaneous octreotide: a case report  
*Beatriz López Centeno, Sira Sanz Márquez and Montserrat Pérez Encinas*
- 405 Gastrointestinal perforation induced by bevacizumab treatment in cervix carcinoma  
*Eliabet Nogué-Pujadas, Clara Lezcano-Rubio, David López-Sisamón and Margarita Romeo-Marín*
- 407 Acute oxalate nephropathy in a patient with malabsorption syndrome for chronic pancreatitis  
*Cristóbal Gallego Muñoz and María Victoria Manzano Martín*
- 409 **Annual Index**



## ***Estimados socios, compañeros y amigos:***

Me solicita la directora de nuestra revista que escriba un editorial, un balance en realidad, sobre el periodo en el que he tenido el privilegio de ejercer como Presidente de la SEFH, y tengo que confesaros que soy reacio. Siempre consideré que la asamblea de socios de la SEFH era el foro adecuado para hacer una exposición pública de lo realizado cada año. Sin duda, es el órgano legalmente establecido por los estatutos de nuestra sociedad, y por ello en estos 8 años nunca he considerado utilizar la revista de la SEFH para dirigirme a los socios. Hay muchos otros canales abiertos y mecanismos suficientes para expresar lo realizado, lo vivido y lo experimentado con todos vosotros, para no utilizar nuestra revista, que si bien es el órgano de expresión de la SEFH, sus contenidos deben dirigirse a la investigación y a la relevancia científica en el entorno de la salud.

Es por ello que esto no es un editorial, sino una carta abierta a los socios de la SEFH, entendiendo que no todos tendréis la oportunidad de disfrutar del 60.º Congreso de la SEFH en Valencia y asistir a la asamblea donde se producirá el relevo de la junta actual y, por tanto, dejaré de ser el Presidente de la SEFH. Será ese el momento y el lugar adecuados para pedir la aprobación de la gestión del equipo de gobierno de la SEFH.

Esta no es una carta de despedida a los socios de la SEFH, porque nadie abandona en la vida su pasión. Esta es una carta para disfrutar juntos de lo conseguido y también para exhortar a seguir trabajando por todos los retos que quedaron pendientes.

Entenderéis, por tanto, que esta sea una carta escrita desde el ámbito personal, que obviamente se circunscribe al entorno profesional, pero que expone la labor realizada por todos; por ello no se citan nombres. Este es un proyecto colectivo, y será colectivo o no será nada en el futuro. Es la verdadera fuerza de nuestro modelo de inteligencia colectiva, donde no se necesita ningún director para que cada uno de los socios pueda tocar la mejor "música" en beneficio del paciente. Hemos aprendido a ser una banda de jazz, en la que cada uno necesita su espacio y momento para brillar, y quiere hacerlo al mismo tiempo con la sintonía y armonía que nos proporciona la partitura escrita por todos en el "Proyecto 2020".

Soy, como muchos sabéis, de los que les gusta más dibujar sueños y pintarlos que recordar la historia del pasado. Pero también participo de la idea de que somos lo que somos porque recordamos lo que hemos sido. Es por ello, que lo realizado, alcanzado y conseguido por

la SEFH estos últimos años solo se sostiene, entiende y justifica sobre el fondo irrenunciable de lo que hemos sido. Ser es, esencialmente, ser memoria.

## **Más socios y más comprometidos**

En el entorno científico las opiniones deben ser fundamentadas sobre datos objetivos y hechos contrastados. Si esto es así, bien podemos afirmar entonces que la SEFH ha avanzado con paso firme durante este periodo. 1.072 socios se han incorporado a nuestra sociedad. Este dato supone un 45,67% más de capital intelectual incorporado a la SEFH. Es muy importante el número, pero es más importante haber cambiado la tendencia que se venía produciendo en anteriores periodos, en los que el número de nuevos socios no reflejaba la incorporación real de profesionales farmacéuticos al ámbito hospitalario. Paso cambiado, meta conseguida.

El segundo elemento que refleja el estado de salud de la sociedad no es solo este incremento tan importante en el número de socios nuevos, sino especialmente el cambio en el nivel de participación activa. En los dos últimos años se han constituido y reactivado, a propuesta de los socios, 22 nuevos grupos de trabajo. Este incremento sin precedentes históricos supone la incorporación como agentes activos de más de 843 socios, que han tomado el liderazgo en la creación de una espiral del conocimiento, capaz de mejorar los diferentes ámbitos asistenciales, docentes y de investigación de nuestra actividad como farmacéuticos de hospital. Más aún, esta red de colaboradores refleja el compromiso de todos por la SEFH, el despliegue y alcance posible y, en definitiva, el grado de apertura y democratización que se ha producido en la sociedad.

El tercer elemento de cambio es el compromiso generalizado de todos los socios de aumentar el nivel de sus competencias en todas las áreas del conocimiento, e impulsar y aumentar su perfil investigador. Los datos así lo reflejan, 6.835 socios han realizado cursos presenciales ofertados por la SEFH, y en cursos virtuales han participado 5.447, construyendo un cuerpo doctrinal formativo a través del Desarrollo Profesional Continuo (DPC). Asimismo, y en este ámbito, se ha desarrollado una política de alianzas que se ha concretado en más de 15 convenios con universidades públicas y privadas, con la Escuela Andaluza de Salud Pública, además de impulsar la realización de BPS.

En el ámbito investigador, más de 390 socios han participado en diferentes proyectos de investigación promo-

vidos por la SEFH, y el proyecto de dirección facilitada de tesis desde la SEFH ha permitido incrementar nuestro potencial investigador con 62 nuevos doctores, con un sumatorio de factor de impacto en publicaciones que alcanza 538.

Estos resultados son, sin duda, el fruto de la labor realizada por todos y cada uno de los socios desde la SEFH, que en sus diferentes ámbitos de actuación desterraron el papel de espectadores para asumir el papel de protagonistas de su historia. Desde los órganos de la SEFH, en los diferentes puestos de responsabilidad institucional y directiva, solo aportamos un canal para que fluyera tanto talento concentrado.

Más socios, más participativos y cada día más comprometidos con la formación y la investigación para adaptarnos a las necesidades actuales y futuras del sistema sanitario de salud. Y lo más importante, con una actitud permanente hacia el cambio como parte de nuestro acervo profesional. De hecho, este proceso de adaptación y transformación continua lo hemos integrado como farmacéuticos de hospital desde los inicios de la especialidad, y bien podemos estar orgullosos de la profesionalidad y profesionalismo alcanzados.

## Hacer visible lo invisible

Entre todos hemos hecho visible lo invisible. Una visibilidad que nace del compromiso con la generación de valor a los pacientes, a los profesionales sanitarios y al Sistema Nacional de Salud, y que es fruto de la credibilidad alcanzada.

Lo hemos hecho desde la honestidad profesional y con el cambio en la visión del farmacéutico, que ha virado desde una visión única centrada en el medicamento, a una visión triple que aborda el medicamento, el proceso farmacoterapéutico de mejora de la seguridad en el uso de los medicamentos y la actividad clínica responsable con el resto del equipo asistencial para mejorar los resultados: clínicos, humanísticos y económicos.

Un cambio que nos ha hecho más visibles y ha permitido integrarnos de forma más proactiva en los equipos asistenciales. Especialmente relevante ha sido la visibilidad en las áreas de oncohematología, pediatría, urgencias, área de críticos e infecciosas, y también en el proceso de soporte al conjunto de pacientes que configura la nutrición clínica. En este marco, los avances han sido espectaculares, y la credibilidad del farmacéutico de hospital como miembro del equipo asistencial es una realidad no solo presente sino exigida por el resto de componentes asistenciales en los hospitales españoles para el abordaje individual de la farmacoterapia en los pacientes.

Hoy la participación del farmacéutico de hospital en los congresos y eventos científicos organizados por diferentes especialidades médicas se ha convertido en una bendita realidad. En el último año, más de 200 far-

macéuticos de hospital han participado en este tipo de eventos, dando visibilidad a una realidad asistencial que hasta no hace mucho tiempo se circunscribía al entorno de las ciencias farmacéuticas.

Una visibilidad que se ha ampliado exponencialmente con la apertura en el ámbito de actuación a pacientes que aun cuando no se encuentran hospitalizados, precisan de una atención farmacoterapéutica especializada para el manejo de diferentes patologías de máxima complejidad. Este hecho ha tenido su concreción asistencial en el ingente desarrollo de las unidades de atención farmacéutica a pacientes externos. Un cambio, que ha hecho pivotar los modelos y los recursos asistenciales de los servicios de farmacia hospitalaria al continuo crecimiento de pacientes atendidos y a la complejidad cada vez mayor de los tratamientos, y nos exige a los farmacéuticos de hospital una monitorización más intensiva, para garantizar la efectividad, seguridad y eficiencia de los tratamientos. En este marco, la visibilidad para los pacientes ha ido pareja al incremento en más de un 500 % de nuestra actividad profesional. Sin duda, esta visibilidad ha sido determinante en el acuerdo con la Alianza General de Pacientes, y por extensión con 35 asociaciones de pacientes, nacionales y provinciales, 6 asociaciones de profesionales sanitarios médicos y de enfermería, 5 instituciones de administración sanitaria y 19 empresas y entidades del ámbito de la salud.

Una visibilidad que hoy se extiende a los centros socio sanitarios en un 20 % de los mismos, pero que deberá extenderse para dar cumplimiento legal al Real Decreto 16/2012, a todos los centros sociosanitarios con cien o más camas de asistidos. En este sentido, la necesidad de dar continuidad asistencial en el espacio sanitario también ha obligado al farmacéutico de hospital a mejorar su competencia en este ámbito de actuación y al despliegue de los proyectos asociados al plan estratégico de cronicidad elaborado por la SEFH, que sin duda, reafirman el compromiso adquirido con los pacientes atendidos en estos centros sociosanitarios.

Una visibilidad que debe ampliarse por la necesidad de dar respuesta a los nuevos retos en la Atención Primaria. En este sentido, el cambio de denominación de la especialidad que expone el Real Decreto 639/2014 ratifica la necesidad de actuación del farmacéutico de hospital en este ámbito. De hecho, confirma la formación especializada recibida por los farmacéuticos de hospital hasta la fecha como un determinante para abordar con garantías de excelencia el liderazgo del proceso de atención farmacéutica que precisa la nueva transversalidad asistencial.

Es, por tanto, una oportunidad para mejorar la visibilidad de nuestra actuación profesional, pero sobre todo es una excelente ocasión para aportar valor al proceso de continuidad asistencial que se produce entre los diferentes espacios de asistencia sanitaria, contribuyendo a mejorar la calidad de la farmacoterapia para los pa-



cientes. Desde este marco surge también el acuerdo con la SEFAC para abordar, de forma colaborativa con las oficinas de farmacia, los nuevos retos que suponen para el sistema de salud el manejo del paciente crónico.

## Somos la SEFH, nuestra mejor marca profesional

Nuestra marca, la SEFH, nace de nuestra profesión y es una causa noble: servir a la población en sus necesidades farmacéuticas en beneficio de los pacientes atendidos en el hospital y su ámbito de influencia.

Una marca que es reflejo de la reputación de sus socios, y que ha situado a los mismos en los centros que determinan las decisiones que, en política farmacéutica, se establecen en nuestro país. Como ejemplo citar la participación activa en la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico, que además se refrenda por cuanto la mayoría de los profesionales sanitarios del grupo coordinador de posicionamiento terapéutico son miembros de la SEFH. Participación que también se extiende a algunos de los miembros que han participado en la comisión interministerial de financiación y fijación de precios. Asimismo, y desde este espíritu de colaboración con las instituciones, ha sido posible la edición de la Guía de Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en el Servicio de Farmacia de Hospital.

Un colectivo profesional que no alcanza el 0,5% de todos los profesionales sanitarios titulados con grado, y que ha sido capaz de generar tendencias en el Sistema

Nacional de Salud para evitar el copago de los pacientes en los medicamentos dispensados en los hospitales, así como obligar a reconsiderar la no convocatoria de plazas para la formación de farmacéuticos internos residentes.

Me voy con la satisfacción de haber realizado el mayor de los esfuerzos, con la nostalgia de dejar lo que se quiere pero con la felicidad de estos años compartidos con la SEFH, aunque solo fuera por la cantidad de amigos conseguidos. A lo largo de estos ocho años hemos trabajado para crear *una plataforma que hiciera más sólida la estructura de la SEFH, y más líquido su funcionamiento*.

Intenté, y soy consciente de que no siempre lo conseguí, servir a los intereses de todos los socios de la SEFH. Quizás no tuve más talento ni talante, aunque puse toda la voluntad y empeño en servir a la SEFH; mas si en algún momento os he fallado, aprovecho esta ocasión para pedir disculpas.

Estoy seguro de que la nueva Junta Permanente y Junta de Gobierno contarán con todos vosotros para continuar escribiendo esta bella historia.

Os animo a implicaros, actuando como embajadores de ella con vuestra actitud y compromiso, y apoyando al nuevo Presidente de la SEFH. Estoy seguro de que así será

Un abrazo, muchas gracias y hasta siempre.

José Luis Poveda Andrés  
Presidente de la SEFH  
2007-2015

Recibido el 26 de octubre de 2015; aceptado el 26 de octubre de 2015.  
DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.10128



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

# Linezolid-induced haematological toxicity

## Toxicidad hematológica inducida por linezolid

Libe Moraza, Leire Leache, Irene Aquerreta and Ana Ortega

Pharmacy Unit, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.

### Abstract

**Objective:** to determine the incidence of linezolid-induced haematological toxicity and study the influence of renal clearance on its appearance and the preventive effect of pyridoxine.

**Methods:** a retrospective observational study was conducted. Every patient treated with linezolid in a university hospital during 6 months was included. Haematological toxicity was defined as a decrease of 25% in hemoglobin, of 25% in platelets and/or 50% in neutrophils from baseline. The incidence of haematological toxicity and the percentage decrease in analytical variables were compared in patients with and without renal failure (creatinine clearance lower than 50 mL/min), using the 30 mL/min threshold, and with or without pyridoxine; using Chi-Square and U Mann-Whitney tests, respectively.

**Results:** thirty-eight patients were evaluated. Sixteen (42%) presented haematological toxicity (2 due to a decrease in haemoglobin, 9 in platelets and 8 in neutrophils). Two patients (5%) discontinued treatment due to thrombocytopenia. Toxicity incidence was similar in patients with and without renal failure, 42% vs 42%,  $p = 0.970$ , with more or less than 30 mL/min, 67% vs 40%,  $p = 0.369$ , or with or without pyridoxine, 47.8% vs 33%,  $p = 0.376$ . Patients with renal failure had a significantly greater reduction in platelet count,  $p = 0.0185$ .

**Conclusion:** forty-two percent of patients had haematological toxicity, being more frequent platelets and neutrophils reduction. This was not significantly higher in patients with renal failure or in those without pyridoxine. Greater reduction in platelet count was observed in patients with renal failure.

### KEYWORDS

Linezolid; Pyridoxine; Renal insufficiency; Neutropenia; Thrombocytopenia

Farm Hosp. 2015;39(6):320-332

### Resumen

**Objetivo:** determinar la incidencia de toxicidad hematológica por linezolid. Estudiar la influencia del aclaramiento renal en su aparición y la efectividad de la piridoxina en su prevención.

**Método:** estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes tratados con linezolid en un hospital universitario en seis meses. Se consideró toxicidad hematológica a la disminución del 25% de la hemoglobina, del 25% de las plaquetas y/o del 50% de neutrófilos al final respecto al inicio del tratamiento. Se comparó en los pacientes con y sin fallo renal (aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min), con más o menos de 30 mL/min, y con o sin piridoxina, la incidencia de toxicidad hematológica mediante Chi-Cuadrado y la disminución en el porcentaje de variables analíticas hematológicas mediante U Mann-Whitney.

**Resultados:** se evaluaron 38 pacientes. Dieciséis (42%) presentaron toxicidad hematológica (2 por disminución de hemoglobina, 9 de plaquetas y 8 de neutrófilos). En 2 pacientes (5%) se suspendió el tratamiento por plaquetopenia. La incidencia de toxicidad fue similar en pacientes con y sin insuficiencia renal, 42% vs. 42%,  $p = 0,970$ , con más o menos de 30 mL/min, 67% vs. 40%,  $p = 0,369$ , con piridoxina o sin ella, 47,8% vs. 33%,  $p = 0,376$ . Los pacientes con fallo renal presentaron una reducción significativamente mayor de plaquetas,  $p = 0,0185$ .

**Conclusiones:** un 42% de los pacientes presentó toxicidad hematológica, más frecuentemente disminución de plaquetas y neutrófilos. Esta no fue significativamente mayor en los pacientes con fallo renal, ni en aquellos sin piridoxina. Se halló mayor reducción de plaquetas en los pacientes con insuficiencia renal.

### PALABRAS CLAVE

Linezolid; Piridoxina; Insuficiencia renal; Neutropenia; Trombocitopenia

Farm Hosp. 2015;39(6):320-332

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iaquerreta@unav.es (Irene Aquerreta González).

## Introduction

Linezolid is a synthetic antibacterial agent within the class of oxazolidinones<sup>1-6</sup>. It is a broad spectrum antibiotic, which shows activity against gram-positive aerobic bacteria and anaerobic micro-organisms<sup>1-6</sup>. It presents bacteriostatic activity against enterococcus and staphylococcus, and bactericide activity against the majority of streptococcus strains<sup>6</sup>.

The indications approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices are: nosocomial pneumonia, community-acquired pneumonia, and skin and soft tissue infections<sup>1-6</sup>.

Regarding its safety profile, its main adverse reaction is haematological toxicity<sup>1-6</sup>. Thrombocytopenia has been specifically described, with an incidence between 32%<sup>7</sup> and 45.8%<sup>8</sup>, and anaemia, with a 25% incidence<sup>8</sup>. In some patients, these events have led to treatment discontinuation<sup>8-9</sup>. In other cases, adverse effects have led to the need for a blood transfusion<sup>7,10</sup>.

In clinical practice, the simultaneous administration of pyridoxine is widely used for prevention of the haematological toxicity. However, there are contradictory data regarding its efficacy, and the precise mechanism which could explain this effect is still unknown<sup>8,9,11</sup>.

On the other hand, a higher likelihood of developing haematological toxicity has been observed in those patients who present renal function deterioration<sup>9,12-15</sup>.

Given this variability in the published information, the primary objective of this study is to determine the incidence of haematological toxicity in those patients treated with linezolid in a university hospital. Also, as secondary objectives, it is intended to analyze the potential protective effect of pyridoxine administration, and the potential influence of renal function on the development of haematological toxicity.

## Methods

An observational retrospective study was designed, and it was approved by the autonomous Ethics Committee, and received the authorization and classification by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

The study included all those patients admitted in a university hospital who received treatment with linezolid by intravenous or oral administration during a period of six months.

For sample size calculation, the Plachouras *et al.*<sup>8</sup> study was used as reference; this showed a 45.8% incidence of thrombocytopenia. Taking an error margin of  $\pm 17\%$  for the Confidence Interval of 95%, 33 patients would be necessary. It was estimated that this number of patients could be recruited within 6 months.

In order to evaluate haematological toxicity, lab test results were collected for the first and last day of treatment with linezolid. For those cases where the lab test

results for these dates were not available, the test results of the day before or the day after these dates was taken as reference. Those patients who had no lab test results for the start and the end of treatment with linezolid were excluded.

The following variables were collected from the patient clinical records included in the information system of the centre:

- a. Variables collected at initiation of linezolid treatment:
  - Demographic data: gender, age, weight, height, Body Surface Area (BSA), Body Mass Index (BMI).
  - Clinical data: oncologic diagnosis (yes/no), administration or not of chemotherapy within the last 6 months, administration or not of immunosuppressant treatment, creatinine, creatinine clearance estimated through the Cockcroft-Gault Equation (CrCl), urea, C-reactive protein, procalcitonin.
- b. Variables collected regarding treatment with linezolid and pyridoxine:
  - Indication of the use of linezolid, linezolid dosing, linezolid dosing interval, way of administration of linezolid, pyridoxine dosing, way of administration of pyridoxine.
- c. Lab test variables collected at initiation and end of treatment with linezolid in order to assess haematological toxicity: red blood cells, haemoglobin, haematocrit, leucocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets.
- d. d) Other variables: Blood transfusions.

The database used for analysis was anonymized.

The grade of anaemia, thrombocytopenia and neutropenia was classified according to the 4.0 version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>16</sup> and according to the lab test results of the last day of treatment with linezolid.

In each patient, the rate of reduction between the initiation and the end of treatment with linezolid was calculated for the haemoglobin level (HR), for the platelet count (PR) and for neutrophil count (NR).

Haematological toxicity was defined as a HR superior or equal to 25% (HRT)<sup>17</sup>, PR superior or equal to 25 % (PRT)<sup>9,11,17</sup> and/or NR superior or equal to 50% (NRT)<sup>11</sup>.

Renal failure (RF) was defined as CrCl below 50 mL/min. The influence of a CrCl below 30 mL/min was also evaluated.

The values of HR, PR and NR were compared between patients with and without simultaneous treatment with pyridoxine, between patients with and without RF, and between patients with CrCl above or below 30 mL/min, through the U Mann-Whitney Test. The difference in incidence of haematological toxicity between these groups of patients was analyzed through Chi-Square Test. Additionally, there was a study between the CrCl, or the duration of treatment with linezolid, and HR, PR and NR through linear regression. The Spearman Corre-

lation Coefficient for the relation between CrCl and HR, PR and NR was also analyzed. The normality of variables was studied through the Shapiro-Wilk Test. Statistical analysis was conducted with the STATA 12® program.

## Outcomes

Thirty-eight (38) patients were included in the study. Table 1 shows the demographic, clinical and lab test characteristics of patients included in the study, as well as the characteristics of their treatments with linezolid and pyridoxine. Seven (7) patients were excluded, because there were no lab test results available in order to assess haematological toxicity.

All patients included in the study received a 600mg dose of linezolid every 12 hours, through oral or intravenous administration. Twenty-three patients (60.5% of all patients) also received pyridoxine for the duration of treatment with linezolid, on a 300mg daily dose through oral or intravenous administration, except for one patient who received a daily dose of 600mg. The use of pyridoxine was not included in protocols, and it increased upon publication of studies favourable to its use. The median (Percentile 1-Percentile 99) and mean (Standard Deviation (SD)) of the duration of therapy with linezolid in our population was 7.5 (1-46) and 8.4 (7.4) days, respectively.

Regarding the indications for treatment with linezolid, 15 patients (39.5%) were diagnosed with a respiratory infection, and 10 patients (26.3%) with a skin and soft tissue infection. Among the latter, the majority presented cellulitis and/or ulcer or infection of an abdominal surgical wound. The remaining 13 patients included in the study presented bone and/or prosthetic joint infection (5 patients), sepsis, bacteremia, or infection of unknown origin.

Sixteen (16 patients), 42% of those included in the study, presented haematological toxicity. A 5% of patients (2 patients) developed toxicity due to a reduction in the haemoglobin level; 24% of patients (9 patients), due to a reduction in platelets, and 21% (8 patients) due to a reduction in neutrophils. Figure 1 shows the type and frequency of toxicity observed, taking into account that some patients presented more than one type of toxicity. Out of those patients with oncological diagnosis, 4 patients (40%) presented haematological toxicity. Table 2 shows the rate of reduction in haemoglobin, platelets and neutrophils in those patients who presented haematological toxicity and those who did not present it.

Among those patients who presented worsening in haematological parameters after completing treatment with linezolid compared with treatment initiation levels, 6 patients (16%) presented Grade II anaemia, and 3 patients (8%) presented Grade III anaemia. One patient presented Grade I neutropenia, another patient present-

ed Grade 1 thrombocytopenia, and another patient presented Grade III thrombocytopenia.

Two (2) patients (5%) had to discontinue treatment due to thrombocytopenia, and five (5) patients (13.2 %) required blood transfusion during their hospitalization.

No statistically significant differences were observed in the incidence of overall haematological toxicity between patients with and without renal failure (42% vs. 42%,  $p=0.970$ ), or between patients with a CrCl above or below 30 mL/min (67% vs. 40%,  $p=0.369$ ).

The analysis of the connection between CrCl and the rate of reduction in haemoglobin, platelets and neutrophils was conducted through linear regression, and did not show statistical significance for any of the relations ( $R^2=0.0187$ ,  $p=0.4131$ ;  $R^2=0.0018$ ,  $p=0.7982$  and  $R^2=0.0168$ ,  $p=0.4374$ , respectively). The correlation between the variables mentioned in the Spearman Correlation Test was not significant either ( $p=0.7771$ ,  $p=0.4692$  and  $p=0.9449$ , respectively).

However, statistically significant differences were found in the rate of reduction in platelet count between patients with and without renal failure ( $p=0.0185$ ). This result was not repeated with those patients with CrCl below 30 mL/min ( $p=0.9784$ ), as appears in table 3, but this could be due to the fact that only 3 patients presented CrCl < 30 mL/min.

Regarding the impact of pyridoxine, no significant differences were found between the incidence of haematological toxicity between patients who received pyridoxine and those who did not receive it (48% vs. 33%,  $p=0.376$ ), and no differences were found in the rate of reduction in haemoglobin, neutrophils or platelets between these two groups of patients (Table 3).

When studying the connection between the duration of treatment with linezolid and the reduction in haemoglobin level and the platelet and neutrophil count, this was not statistically significant:  $R^2=0.0442$ ,  $p=0.2053$ ,  $R^2=0.0031$   $p=0.7381$  and  $R^2=0.0012$ ,  $p=0.8366$ , respectively.

## Discussion

In this study, 42% of those patients treated with linezolid presented some type of haematological toxicity, with higher incidence of thrombocytopenia (24%) and neutropenia (21%). Linezolid-induced haematological toxicity has been described in literature in different studies, as thrombocytopenia in 11 out of 24 patients (46%)<sup>8</sup>, or in 6 out of 19 patients (32%)<sup>7</sup>, and anaemia, in 6 out of 24 patients (25%)<sup>8</sup>. In our case, the incidence of toxicity seems slightly lower than that described, though the small size of the samples in all studies makes it difficult to compare their outcomes. Haematological toxicity led to treatment discontinuation in 5% of patients treated. The cause for treatment discontinuation is not accurately known in some patients, therefore this

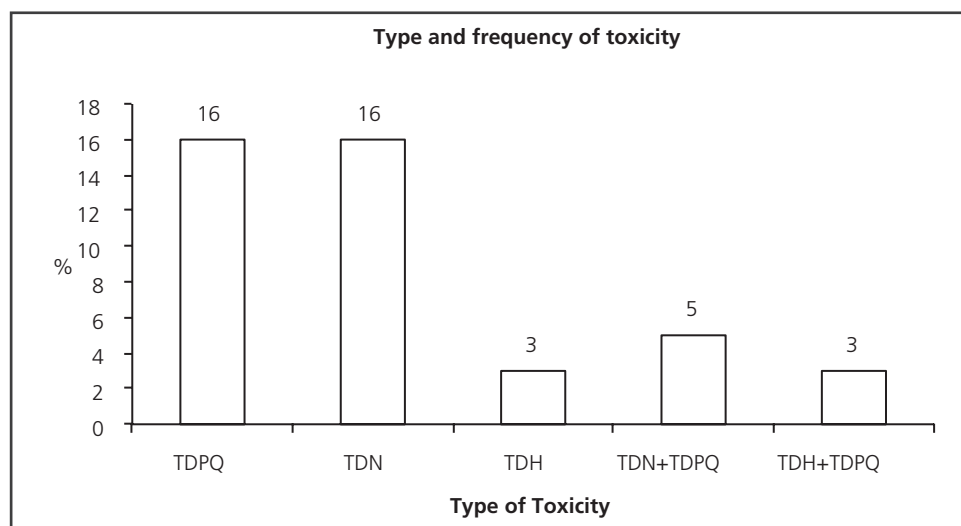
**Table 1.** Characteristics of the 38 patients included in the study

| Variable                                                 | Number of patients | Percentage  |
|----------------------------------------------------------|--------------------|-------------|
| Male                                                     | 27                 | 71.0        |
| Oncologic diagnosis                                      | 10                 | 26.3        |
| Have received chemotherapy within the last 6 months      | 5                  | 13.2        |
| Solid organ transplant with immunosuppressant treatment  | 5                  | 13.2        |
|                                                          | Median (P1-P99)    | Mean (SD)*  |
| Age (in years)                                           | 73 (23-91)         | -           |
| Weight (in kilos)                                        | 68.5 (41.3-103)    | 69.7 (14.8) |
| Height (in cm)                                           | 168.5 (148-185)    | 167.3 (9.9) |
| BSA (m <sup>2</sup> )                                    | 1.8 (1.4-2.2)      | 1.8 (0.2)   |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> )                                 | 24 (14.6-44.6)     | -           |
| Indications                                              | Number of patients | Percentage  |
| Respiratory infection                                    | 15                 | 39.5        |
| Infection of skin and soft tissues                       | 10                 | 26.3        |
| Infection of bone and/or prosthetic joint                | 5                  | 13.1        |
| Sepsis                                                   | 2                  | 5.3         |
| Unknown focus                                            | 2                  | 5.3         |
| Bacteremia                                               | 2                  | 5.3         |
| Other                                                    | 2                  | 5.3         |
| Lab test results (basal values, at treatment initiation) | Median (P1-P99)    | Mean (SD)*  |
| Creatinine (mg/dL)                                       | 0.9 (0.4-3.7)      | -           |
| CrCl (mL/min)                                            | 66.1 (18.9-191)    | -           |
| Urea (mg/dL)**                                           | 0.45 (0.2-1.62)    | -           |
| Red blood cells (10E12/L)                                | 3.4 (2.3-5)        | 3.5 (0.6)   |
| Haemoglobin (g/dL)                                       | 10.2 (7.6-14.3)    | 10.3 (1.7)  |
| Haematocrit (%)                                          | 31.6 (23.1-42.9)   | 31.5 (5.4)  |
| Leukocytes (10E9/L)                                      | 8.8 (2.5-22.1)     | -           |
| Neutrophils (10E9/L)                                     | 6.7 (1.46-21.1)    | -           |
| Lymphocytes (10E9/L)                                     | 12.2 (0.8-33.4)    | -           |
| Monocytes (10E9/L)                                       | 8.3 (3-15.5)       | 8.8 (2.8)   |
| Platelets (10E9/L)                                       | 269 (75-698)       | -           |
| C-reactive Protein (mg/dL)**                             | 7.6 (0.4-36)       | -           |
| Procalcitonin (ng/mL)**                                  | 0.62 (0.05-173.5)  | -           |
| Treatment                                                | Number of patients | Percentage  |
| Linezolid                                                | 38                 | 100         |
| - OR                                                     | 14                 | 36.8        |
| - IV                                                     | 15                 | 39.5        |
| - IV and OR                                              | 9                  | 23.7        |
| - 600 mg every 12 hours                                  | 38                 | 100         |
| Pyridoxine                                               | 23                 | 60.5        |
| - OR                                                     | 17                 | 44.7        |
| - IV                                                     | 4                  | 10.5        |
| - IV and OR                                              | 2                  | 5.3         |
| - 300 mg every 24 hours                                  | 22                 | 57.9        |
| - 600 mg every 24 hours                                  | 1                  | 2.6         |

P1-P99: percentile 1-percentile 99; SD: standard deviation; BSA: Body Surface Area; BMI: Body Mass Index; CrCl: creatinine clearance estimated through the Cockcroft-Gault Equation; OR: oral administration; IV: intravenous administration.

\*For those variables that present normal distribution, the mean and standard deviation are also calculated.

\*\*Urea data are only available for 33 patients, CRP for 35 patients, and procalcitonin for 18 patients.



**Figure 1.** Type and frequency of toxicity: %: percentage of the total number of patients; TDH: reduction in the level of haemoglobin equal or higher than 25%; TDPQ: reduction in platelet count equal or higher than 25%; TDN: reduction in neutrophil count equal or higher than 50%.

rate could be slightly superior. In any case, it seems to be lower than that described in literature. In the study by Soriano A *et al.*<sup>9</sup>, treatment was discontinued in 7 out of 52 patients (13%) due to severe thrombocytopenia, and in 4 out of 52 patients (8%) due to severe anaemia. Plachouras D *et al.*<sup>8</sup> state that they discontinued treatment in 15 of 24 patients (63%) due to adverse effects.

One factor that could contribute to the difference in the incidence of haematological toxicity between studies is the duration of treatment. In our study, the median and mean duration of treatment with linezolid was 7.5 days and 8.4 days, respectively, vs. the median 3.5 weeks in the study by Plachouras *et al.*<sup>8</sup>, or >40 days in the study by Soriano A *et al.*<sup>9</sup>. Other authors have also described durations of treatments with linezolid superior to the one in our study, such as mean durations (MD) of 16.9 (10) days<sup>15</sup>, 12.1 (7.1) days<sup>14</sup>, and 15.9 weeks (range: 6-36)<sup>10</sup>. The study by Senneville *et al.*<sup>10</sup> only included patients with chronic osteomyelitis, and Plachouras *et al.*<sup>8</sup> only studied patients with bone and prosthetic joint infections of long evolution. In our study, the majority (65.8%) of patients were diagnosed with a respiratory infection and skin and soft tissue infection. On the other hand, only 5 patients (13.1%) were diagnosed with bone and/or prosthetic joint infection. The duration

of treatment with linezolid for respiratory infection and skin and soft tissue infection is usually lower than the duration of treatment in cases of bone and/or prosthetic joint infection<sup>18-20</sup>.

In our study, no significant association was found between treatment duration and haematological toxicity, possibly due to the short duration of the majority of treatments. However, in literature, different authors have observed an association between both. Gerson *et al.*<sup>21</sup>, observed a higher risk of developing thrombocytopenia and anaemia in those patients on treatment with linezolid for more than 2 weeks. On the other hand, Attasi *et al.*<sup>7</sup> associated thrombocytopenia with treatments of over 10 days of duration. Senseville *et al.*<sup>10</sup> had evidence of anaemia in therapies of over 4 weeks of duration in patients with chronic osteomyelitis.

In the study conducted in our centre, 13% of those patients with bone marrow toxicity required blood transfusion during hospitalization; this is lower than what has been described in bibliography. In the study by Senseville *et al.*<sup>10</sup>, 28.9% of patients required a blood transfusion; and in the study by Attasi *et al.*<sup>7</sup>, 21% of patients required platelet transfusion. This discrepancy could be due, once again, to the shorter duration of treatment with linezolid in our patients.

**Table 2.** Rate of reduction in cell count or haemoglobin in patients with and without haematological toxicity. Data are presented as median (percentile 1 and percentile 99) and mean (standard deviation)

|    | Patients with haematological toxicity N= 16 |            | Patients without haematological toxicity N=22 |            |
|----|---------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|------------|
|    | Median (P1-P99)                             | Mean (SD)* | Median (P1-P99)                               | Mean (SD)* |
| HR | 30.7 (25-36.4)                              | -          | 3.7 (-30.2-24.6)                              | 2.5 (13.1) |
| PR | 27.5 (25.4-62.3)                            | -          | -3.2 (-100.4-23.1)                            | -          |
| NR | 65 (56.8-81.4)                              | 66.5 (8.1) | 9.6 (-112.2-45.7)                             | -          |

N: number; P1-P99: percentile 1-percentile 99; SD: standard deviation; HR: rate of reduction in the level of haemoglobin; PR: rate of reduction in platelet count; NR: rate of reduction in neutrophil count.

\*For those variables that present normal distribution, the mean and standard deviation are also calculated.



**Table 3.** Comparison of the rate of reduction in cell count or haemoglobin in patients with and without renal failure and with or without pyridoxine. Data are presented as median (percentile 1 and percentile 99) and mean (standard deviation)

|    | CrCl                     |                 |                |                          |                       |                | Pyridoxine              |               |                        |                          |                       |                |
|----|--------------------------|-----------------|----------------|--------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|---------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|
|    | CrCl < 50 ml/min<br>N=12 |                 |                | CrCl > 50 ml/min<br>N=26 |                       |                | CrCl < 30 ml/min<br>N=3 |               |                        | CrCl > 30 ml/min<br>N=35 |                       |                |
|    | Median<br>(P1-P99)       | Mean<br>(SD)*   | Mean<br>(SD)*  | Median<br>(P1-P99)       | Mean<br>(SD)*         | Mean<br>(SD)*  | Median<br>(P1-P99)      | Mean<br>(SD)* | Mean<br>(SD)*          | Median<br>(P1-P99)       | Mean<br>(SD)*         | Mean<br>(SD)*  |
| HR | 5.1<br>(-28.9 -25)       | 2<br>(17.3)     | 4.9<br>(12.9)  | 4.4<br>(-30.2 -36.4)     | 24.6<br>(-28.9 -25)   | -              | 3.9<br>(-30.2 -36.4)    | 3.8<br>(12.8) | 5<br>(-30.2 -36.4)     | 4.7<br>(17.2)            | 3.9<br>(-13.2 -16.5)  | 2.9<br>(8.4)   |
|    | P=0.925                  |                 |                | P=0.372                  |                       |                | P=0.429                 |               |                        | P=0.622                  |                       |                |
| PR | -11.8<br>(-68.4 -23.1)   | -13.3<br>(23.3) | -              | 12.9<br>(-100.4 -62.3)   | 1.8<br>(-18.3 -23.1)  | 2.2<br>(20.7)  | -0.2<br>(-100.4 -62.3)  | -             | -0.2<br>(-100.4 -62.3) | -2.5<br>(35.5)           | 0.4<br>(-19.2 -57.7)  | 6.4<br>(20.1)  |
|    | P=0.018                  |                 |                | P=0.978                  |                       |                | P=0.607                 |               |                        | P=0.362                  |                       |                |
| NR | 20.3<br>(-112.2 -71.3)   | -2.1<br>(68.7)  | 16.3<br>(37.6) | 22<br>(-59.2 -81.4)      | -0.9<br>(-62.1 -56.8) | -2.1<br>(59.5) | 23.2<br>(-112.2 -81.4)  | -             | 23.2<br>(-112.2 -72.0) | 2.5<br>(54.1)            | 20.7<br>(-51.4 -81.4) | 22.6<br>(39.6) |

CrCl: creatinine clearance estimated through the Cockcroft-Gault Equation; P1-P99: percentile 1-percentile 99; SD: standard deviation; HR: rate of reduction in the level of haemoglobin; PR: rate of reduction in platelet count; NR: rate of reduction in neutrophil count. N=number of patients; P: probability.

\*For those variables that present normal distribution, the mean and standard deviation are also calculated.

Regarding the influence of renal function in the development of haematological toxicity, no significant connection between them was observed in our study, except for the fact that patients with RF did present a significantly higher reduction in platelets. In this regard, it is worth pointing out that in patients with normal renal function or mild to moderate renal failure, linezolid is mostly excreted in urine as hydroxyethylglycine (40%), unaltered drug (30%), and aminoethoxy acetic acid (10%). Extra-renal clearance represents approximately 65% of the total clearance for linezolid<sup>1,2</sup>. Therefore, initially, these patients should not present a clinically significant higher exposure to linezolid, or develop haematological toxicity with higher frequency.

There is little evidence about the connection between renal function and linezolid pharmacokinetics. However, certain authors such as Soriano *et al.*<sup>9</sup> have reached the conclusion that the risk of toxicity caused by the drug is superior in those patients with renal failure. Sasaki *et al.*<sup>12</sup> concluded that dosing adjustment should be considered for those patients with CrCl < 30 mL/min and associated liver cirrhosis. In agreement with our results, Lin *et al.*<sup>15</sup> observed a higher incidence of thrombocytopenia in those patients with renal failure. They observed a higher incidence of thrombocytopenia in patients with prolonged treatments for over 2 weeks and renal failure; they have also identified the previous administration of vancomycin as a risk factor.

Regarding the use of pyridoxine with the aim to prevent linezolid-induced haematological toxicity, no protective effect was observed in this study. The use of pyridoxine with this objective is currently a widespread practice. However, the evidence available does not provide conclusive data supporting any benefit in its administration. Youssef *et al.*<sup>11</sup> observed that the administration of pyridoxine at a 50mg daily dose could have some impact on the prevention of linezolid-induced anaemia, but not in terms of thrombocytopenia or leukopenia. On the contrary, Plachouras *et al.*<sup>8</sup> and Soriano *et al.*<sup>9</sup>, did not find any significant differences in the prevention of linezolid-induced myelosuppression, when said vitamin was added on to treatment. Therefore, it seems necessary to conduct more studies with larger sample sizes in order to evaluate adequately its potential impact.

This study presents the advantage of reflecting the usual clinical practice in many hospitals; however, it also has some limitations. Its main limitations are the reduced sample size and its retrospective nature. Therefore, the results obtained should be confirmed through prospective studies on a larger number of patients. On the other hand, the mean duration of treatment has been lower than that described in literature, and this fact could have influenced the outcomes.

In conclusion, there is a high incidence, of around 42%, of haematological toxicity in patients treated with linezolid in clinical practice, in some cases with severe

consequences, which can lead to treatment interruption. Therefore, it is particularly relevant to conduct a monitoring of haematological parameters both at treatment initiation and during the course of treatment with linezolid. The impact of renal failure on its development is not clear, and should be confirmed through studies of a larger scale. The use of pyridoxine for its prevention is not clear either, and haematological monitoring is necessary regardless of its use.

## Bibliography

1. Ficha técnica de Zyvoxid® (linezolid) 2 mg/ml solución para perfusión. [Acceso Junio 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT\\_64106.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT_64106.pdf).
2. Ficha técnica de Zyvoxid® (linezolid) 600 mg comprimidos recubiertos con película y ficha técnica de Zyvoxid 100 mg/5 ml granulado para suspensión oral. [Acceso Junio 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FT\\_64109.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FT_64109.pdf).
3. Johns Hopkins Antibiotic Guide [Base de datos en Internet] [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://www.hopkinsguides.com>.
4. Micromedex® 2.0 [Base de datos en Internet] [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
5. Guía Sanford [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://webedition.sanfordguide.com>.
6. Guía LexiComp [Base de datos en Internet] [Acceso junio 2014]. Disponible en: <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>.
7. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:695–698.
8. Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, et al. No effects of pyridoxine on the incidence of myelosuppression during prolonged linezolid treatment. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(9): 89-91.
9. Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of Pyridoxine, Rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(7):2559-63.
10. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Beltrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 798–802.
11. Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(2):421-4.
12. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(5):1867-73.
13. Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, Fukunaga N, Shigemori A, Yaji K, et al. Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33:98-99.
14. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemori A, Yaji K, Shimodono Y, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(2):179-81.
15. Lin YH, Wu VC, Tsai JJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28:345–351.
16. U.S. Department of Health and human services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. 2009 (v4.03: June 14, 2010). Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
17. Garazzino S, De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Maiello A, Di Perri G. Haematological safety of long-term therapy with linezolid. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29 (4): 480-3.
18. Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 18, 2014*. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/14/cid.ciu296.full.pdf+html>
19. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 6, 2012*. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/11/29/cid.cis803.full.pdf+html>
20. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171 (4): 388–416. Disponible en: [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient\\_Care/PDF\\_Library/HAP.pdf](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/HAP.pdf)
21. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:2723–2726.

## Introducción

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente al grupo de las oxazolidinonas<sup>1-6</sup>. Es un antibiótico de amplio espectro que posee actividad frente a bacterias aeróbicas grampositivas y microorganismos anaerobios<sup>1-6</sup>. Presenta actividad bacteriostática contra enterococos y estafilococos, y bactericida contra la mayoría de las cepas de estreptococos<sup>6</sup>.

Las indicaciones aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios son neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infección de piel y tejidos blandos<sup>1-6</sup>.

En lo que respecta a su perfil de seguridad, la principal reacción adversa consiste en la toxicidad hematológica<sup>1-6</sup>. Están especialmente descritas la trombocitopenia, con una incidencia entre el 32%<sup>7</sup> y el 45,8%<sup>8</sup>, y la anemia, con una incidencia de un 25%<sup>8</sup>. En algunos pacientes estos eventos han llevado a la suspensión del tratamiento<sup>8-9</sup>. En otras ocasiones, los efectos adversos han llevado a la necesidad de transfusión<sup>7,10</sup>.

En la práctica clínica se encuentra extendida la administración simultánea de piridoxina para la prevención de la toxicidad hematológica. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre su eficacia y se desconoce el mecanismo exacto por el cual se podría explicar este efecto<sup>8,9,11</sup>.

Por otra parte, se ha observado una mayor probabilidad de desarrollar toxicidad hematológica en aquellos pacientes que presentan deterioro de la función renal<sup>9,12-15</sup>.

Ante esta variabilidad en la información publicada, el objetivo principal de este estudio es determinar la incidencia de toxicidad hematológica en los pacientes tratados con linezolid en un hospital universitario. Como objetivos secundarios, además, se pretende analizar el posible efecto protector de la administración de piridoxina y la posible influencia de la función renal en el desarrollo de la toxicidad hematológica.

## Métodos

Se diseñó un estudio observacional de tipo retrospectivo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética autonómico y recibió la autorización y clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Se incluyeron aquellos pacientes ingresados en un hospital universitario que recibieron tratamiento con linezolid por vía intravenosa u oral en un periodo de 6 meses.

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó como referencia el estudio de Plachouras *et al.*<sup>8</sup>, donde se observó una incidencia de trombocitopenia de un 45,8%. Tomando un margen de error, para el intervalo de confianza del 95%, de  $\pm 17\%$ , serían necesarios 33 pacientes. Se estimó que en 6 meses se reclutaría este número de pacientes.

Para evaluar la toxicidad hematológica se recogió la analítica correspondiente al primer y último día del tratamiento con linezolid. En caso de no disponer de la analítica correspondiente a las fechas mencionadas, se tomó como referencia la analítica del día anterior o posterior a la misma. Los pacientes que no disponían de analítica correspondiente al inicio y al final del tratamiento con linezolid fueron excluidos.

Se recogieron las siguientes variables de las historias clínicas de los pacientes incluidas en el sistema de información del centro:

- a. Variables recogidas al inicio del tratamiento con linezolid:
  - Demográficas: sexo, edad, peso, talla, superficie corporal (SC), índice de masa corporal (IMC).
  - Clínicas: diagnóstico oncológico (sí/no), administración o no de quimioterapia en los últimos 6 meses, administración o no de tratamiento inmunosupresor, creatinina, aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault (CICr), Urea, proteína C reactiva, procalcitonina.
- b. Variables recogidas respecto al tratamiento con linezolid y piridoxina:
  - Indicación de uso del linezolid, dosis de linezolid, intervalo posológico de linezolid, vía de administra-

ción de linezolid, dosis de piridoxina, vía de administración de piridoxina.

- c. Variables analíticas recogidas al inicio y final del tratamiento con linezolid para evaluar la toxicidad hematológica: Hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas.
- d. Otras variables: Transfusiones sanguíneas

La base de datos utilizada para el análisis fue anonimizada.

Se clasificó el grado de anemia, plaquetopenia y neutropenia siguiendo la clasificación de la versión 4.0 de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>16</sup> y según la analítica correspondiente al último día de tratamiento con linezolid.

En cada paciente, se calculó el porcentaje de disminución, entre el inicio y el fin de tratamiento con linezolid, en el nivel de hemoglobina (DH), en el recuento de plaquetas (DPQ) y en el recuento de neutrófilos (DN).

Se consideró toxicidad hematológica una DH mayor o igual a un 25% (TDH)<sup>17</sup>, una DPQ mayor o igual a un 25 % (TDPQ)<sup>9,11,17</sup> y/o una DN mayor o igual a un 50% (TDN)<sup>11</sup>.

Se consideró insuficiencia renal un CICr inferior a 50 mL/min (IR). También se evaluó la influencia de un CICr menor a 30 mL/min.

Se compararon los valores de DH, DPQ y DN entre los pacientes con y sin tratamiento simultáneo con piridoxina, entre los pacientes con y sin IR y entre los pacientes con CICr mayor o menor a 30 mL/min mediante el test de U Mann-Whitney. Se analizó la diferencia en la incidencia en toxicidad hematológica entre estos grupos de pacientes mediante Chi-Cuadrado. Adicionalmente se estudió la relación entre el CICr, o la duración del tratamiento con linezolid, y DH, DPQ y DN mediante regresión lineal. Además se estudió el coeficiente de correlación de Spearman de la relación entre CICr y DH, DPQ y DN. La normalidad de las variables se estudió mediante el test de Shapiro-Wilk. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa STATA 12.

## Resultados

Se incluyeron un total de 38 pacientes en el estudio. En la tabla 1 se muestran las características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio, así como las características de sus tratamientos con linezolid y piridoxina. Se excluyeron 7 pacientes, ya que no se disponía de la analítica para evaluar la toxicidad hematológica.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron linezolid a dosis de 600 mg cada 12 horas, por vía oral o intravenosa. El 60,5 % de los pacientes, 23 pacientes, recibieron además piridoxina durante la duración del tratamiento con linezolid, a dosis de 300 mg al día por vía oral o intravenosa, excepto un paciente que recibió 600 mg al día. El uso de piridoxina no estaba pro-

**Tabla 1.** Características de los 38 pacientes incluidos en el estudio

| Variable                                                      | Número de pacientes | Porcentaje  |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| Hombres                                                       | 27                  | 71,0        |
| Diagnóstico oncológico                                        | 10                  | 26,3        |
| Han recibido quimioterapia en los últimos 6 meses             | 5                   | 13,2        |
| Trasplantados de órgano sólido con tratamiento inmunosupresor | 5                   | 13,2        |
|                                                               | Mediana (P1-P99)    | Media (DE)* |
| Edad (años)                                                   | 73 (23-91)          | -           |
| Peso (Kg)                                                     | 68,5 (41,3-103)     | 69,7 (14,8) |
| Talla (cm)                                                    | 168,5 (148-185)     | 167,3 (9,9) |
| SC (m <sup>2</sup> )                                          | 1,8 (1,4-2,2)       | 1,8 (0,2)   |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )                                      | 24 (14,6-44,6)      | -           |
| Indicaciones                                                  | Número de pacientes | Porcentaje  |
| Infección respiratoria                                        | 15                  | 39,5        |
| Infección de piel y tejidos blandos                           | 10                  | 26,3        |
| Infección de hueso y/o prótesis articular                     | 5                   | 13,1        |
| Sepsis                                                        | 2                   | 5,3         |
| Foco desconocido                                              | 2                   | 5,3         |
| Bacteriemia                                                   | 2                   | 5,3         |
| Otros                                                         | 2                   | 5,3         |
| Análítica (valores basales, al inicio del tratamiento)        | Mediana (P1-P99)    | Media (DE)* |
| Creatinina (mg/dL)                                            | 0,9 (0,4-3,7)       | -           |
| ClCr (mL/min)                                                 | 66,1 (18,9-191)     | -           |
| Urea (mg/dL)**                                                | 0,45 (0,2-1,62)     | -           |
| Hemates (10E12/L)                                             | 3,4 (2,3-5)         | 3,5 (0,6)   |
| Hemoglobina (g/dL)                                            | 10,2 (7,6-14,3)     | 10,3 (1,7)  |
| Hematocrito (%)                                               | 31,6 (23,1-42,9)    | 31,5 (5,4)  |
| Leucocitos (10E9/L)                                           | 8,8 (2,5-22,1)      | -           |
| Neutrófilos (10E9/L)                                          | 6,7 (1,46-21,1)     | -           |
| Linfocitos (10E9/L)                                           | 12,2 (0,8-33,4)     | -           |
| Monocitos (10E9/L)                                            | 8,3 (3-15,5)        | 8,8 (2,8)   |
| Plaquetas (10E9/L)                                            | 269 (75-698)        | -           |
| Proteína C reactiva (mg/dL)**                                 | 7,6 (0,4-36)        | -           |
| Procalcitonina (ng/mL)**                                      | 0,62 (0,05-173,5)   | -           |
| Tratamiento                                                   | Número de pacientes | Porcentaje  |
| Linezolid                                                     | 38                  | 100         |
| - OR                                                          | 14                  | 36,8        |
| - IV                                                          | 15                  | 39,5        |
| - IV y OR                                                     | 9                   | 23,7        |
| - 600 mg cada 12 horas                                        | 38                  | 100         |
| Piridoxina                                                    | 23                  | 60,5        |
| - OR                                                          | 17                  | 44,7        |
| - IV                                                          | 4                   | 10,5        |
| - IV y OR                                                     | 2                   | 5,3         |
| - 300 mg cada 24 horas                                        | 22                  | 57,9        |
| - 600 mg cada 24 horas                                        | 1                   | 2,6         |

P1-P99: percentil1-percentil99; DE: desviación estándar; SC: superficie corporal; IMC: índice de masa corporal; ClCr: aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault; OR: vía de administración oral; IV: vía de administración intravenosa.

\*En las variables que presentan distribución normal, se calcula además la media y desviación estándar. \*\*Sólo se dispone del dato de urea de 33 pacientes, PCR de 35 pacientes y Procalcitonina de 18.

tolerado y fue mayor cuando se publicaron estudios favorables a su uso. La mediana (Percentil 1-Percentil 99) y la media (desviación estándar (DE)) de la duración de la terapia con linezolid en nuestra población fue de 7,5 (1-46) y 8,4 (7,4) días, respectivamente.

Respecto a las indicaciones del tratamiento con linezolid, 15 pacientes (39,5%) fueron diagnosticados de infección respiratoria y 10 pacientes (26,3%) de infección de piel y tejidos blandos. Entre estos últimos, la mayoría presentaban celulitis y/o úlcera o infección de herida quirúrgica abdominal. El resto de los pacientes incluidos en el estudio, 13 pacientes, presentaban infección de hueso y/o prótesis articular (5 pacientes), sepsis, bacteriemia o infección de origen desconocido.

Un total de 16 pacientes, el 42% de los incluidos en el estudio, presentó toxicidad hematológica. El 5% del total de pacientes, 2 pacientes, tuvo toxicidad por disminución en el valor de hemoglobina, el 24%, 9 pacientes, por disminución en las plaquetas y el 21%, 8 pacientes, por disminución de los neutrófilos. En la figura 1 se muestran el tipo y frecuencia de toxicidad observada, teniendo en cuenta que algunos pacientes presentaron más de un tipo de toxicidad. De los pacientes con diagnóstico oncológico, 4 (40 %) presentaron toxicidad hematológica. En la tabla 2 se muestra el porcentaje de reducción en la hemoglobina, plaquetas y neutrófilos en los pacientes que presentaron toxicidad hematológica y en los que no la presentaron.

Entre los pacientes que al finalizar el tratamiento con linezolid presentaron un empeoramiento de los parámetros hematológicos respecto al inicio de tratamiento, 6 pacientes (16%) presentaron anemia grado II y 3 pacientes (8%) anemia grado III. Un paciente presentó neutropenia grado I, otro plaquetopenia grado I y otro plaquetopenia grado III.

En 2 (5%) pacientes se suspendió el tratamiento debido a plaquetopenia y cinco pacientes (13,2%) requi-

rieron transfusión sanguínea durante el ingreso hospitalario.

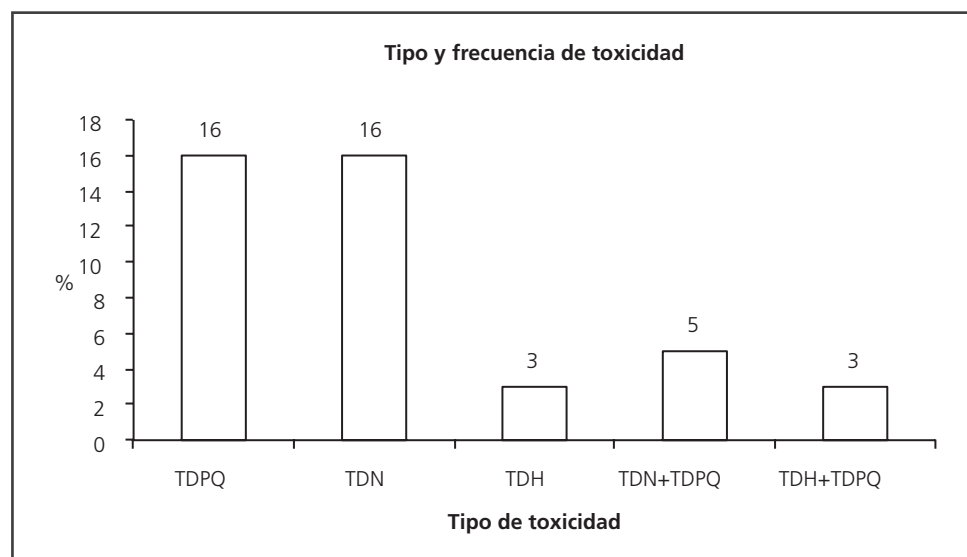
No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de toxicidad hematológica global entre los pacientes con y sin insuficiencia renal 42% vs 42%,  $p=0,970$ , ni entre los pacientes con ClCr menor o mayor de 30 mL/min, 67% frente a 40%,  $p=0,369$ .

El análisis de la relación entre el ClCr y el porcentaje de reducción de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos se realizó mediante regresión lineal y no mostró significación estadística para ninguna de las relaciones ( $R^2=0,0187$ ,  $p=0,4131$ ;  $R^2=0,0018$ ,  $p=0,7982$  y  $R^2=0,0168$ ,  $p=0,4374$ , respectivamente). Tampoco fue significativa la correlación entre las variables citadas en el test de correlación de Spearman ( $p=0,7771$ ,  $p=0,4692$  y  $p=0,9449$ , respectivamente).

Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de reducción del recuento de plaquetas entre los pacientes con fallo renal y sin éste ( $p=0,0185$ ). Este resultado no se repitió con los pacientes con ClCr inferior a 30 mL/min ( $p=0,9784$ ), como se muestra en la tabla 3, pero esto puede ser debido a que sólo 3 pacientes presentaban un ClCr menor de 30 mL/min.

En cuanto a la influencia de la piridoxina, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de toxicidad hematológica entre los pacientes que recibieron piridoxina y entre los que no la recibieron (48% frente a 33%,  $p=0,376$ ), ni tampoco se encontraron diferencias en el porcentaje de disminución de hemoglobina, neutrófilos o plaquetas entre estos dos grupos de pacientes (Tabla 3).

Cuando se estudió la relación entre la duración del tratamiento con linezolid y la disminución en el nivel de hemoglobina y en el recuento de plaquetas y neutrófilos, ésta no fue estadísticamente significati-



**Figura 1.** Tipo y frecuencia de toxicidad: %: porcentaje del total de pacientes; TDH: disminución en el nivel de hemoglobina mayor o igual a un 25%; TDPQ: disminución en el recuento de plaquetas mayor o igual a un 25 %; TDN: disminución en el recuento de neutrófilos mayor o igual a un 50%.



**Tabla 2.** Porcentaje de reducción en el recuento celular o en la hemoglobina en los pacientes con y sin toxicidad hematológica. Los datos se presentan como mediana (percentil 1 y percentil 99) y media (desviación estándar)

|     | Pacientes con toxicidad hematológica N= 16 |             | Pacientes sin toxicidad hematológica N=22 |             |
|-----|--------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|-------------|
|     | Mediana (P1-P99)                           | Media (DE)* | Mediana (P1-P99)                          | Media (DE)* |
| DH  | 30,7 (25-36,4)                             | -           | 3,7 (-30,2-24,6)                          | 2,5 (13,1)  |
| DPQ | 27,5 (25,4-62,3)                           | -           | -3,2 (-100,4-23,1)                        | -           |
| DN  | 65 (56,8-81,4)                             | 66,5 (8,1)  | 9,6 (-112,2-45,7)                         | -           |

N: número; P1-P99: percentil1-percentil99; DE: desviación estándar; DH: porcentaje de disminución en el nivel de hemoglobina; DPQ: porcentaje de disminución en el recuento de plaquetas; DN: porcentaje de disminución en el recuento de neutrófilos.

\*En las variables que presentan distribución normal, se calcula además la media y desviación estándar.

va,  $R^2=0,0442$ ,  $p=0,2053$ ,  $R^2=0,0031$   $p=0,7381$  y  $R^2=0,0012$ ,  $p=0,8366$ , respectivamente.

## Discusión

En este estudio, un 42% de los pacientes tratados con linezolid presentó algún tipo de toxicidad hematológica, con mayor incidencia de plaquetopenia (24%) y neutropenia (21%). La toxicidad hematológica por linezolid ha sido descrita en la literatura en diferentes estudios, en forma de trombocitopenia, en 11 de 24 pacientes (46%)<sup>8</sup> o en 6 de 19 (32%)<sup>7</sup> pacientes, y anemia, en 6 de 24 pacientes (25%)<sup>8</sup>. En nuestro caso, la incidencia de toxicidad parece algo inferior a la descrita, aunque los tamaños de muestra pequeños de todos los estudios hacen difícil la comparación de los resultados.

La toxicidad hematológica llevó a suspender el tratamiento en un 5% de los pacientes tratados. La causa de la suspensión del tratamiento no se conoce con seguridad en algunos pacientes, por lo que este porcentaje puede ser algo superior. En cualquier caso parece ser inferior a lo descrito en la literatura. En el estudio de Soriano A *et al.*<sup>9</sup>, se suspendió el tratamiento en 7 de 52 pacientes (13%) debido a trombocitopenia severa, y en 4 de 52 pacientes (8%) debido a anemia severa. Plachouras D *et al.*<sup>8</sup> indican que suspendieron el tratamiento en 15 de 24 pacientes (63%) debido a efectos adversos.

Un factor que puede contribuir a la diferencia en la incidencia de toxicidad hematológica entre estudios es la duración del tratamiento. En nuestro estudio la mediana y media de duración del tratamiento con linezolid fueron de 7,5 días y 8,4 días respectivamente; frente a la mediana de 3,5 semanas del estudio de Plachouras *et al.*<sup>8</sup>, o los más de 40 días del estudio de Soriano A *et al.*<sup>9</sup>. Otros autores también han descrito duraciones del tratamiento con linezolid superiores a la de nuestro estudio, como duraciones medias (DE) de 16,9 (10) días<sup>15</sup>, 12,1 (7,1) días<sup>14</sup>, y 15,9 semanas (rango: 6-36)<sup>10</sup>. En el estudio de Senseville *et al.*<sup>10</sup> sólo se incluyeron pacientes con osteomielitis crónica y Plachouras *et al.*<sup>8</sup> sólo estudiaron pacientes con infección de hueso y prótesis articular de larga duración. En nuestro estudio, la

mayoría de pacientes, un 65,8%, fueron diagnosticados de infección respiratoria e infección de piel y tejidos blandos. En cambio, tan sólo 5 pacientes (13,1%) fueron diagnosticados de infección de hueso y/o prótesis articular. La duración del tratamiento con linezolid en infección respiratoria e infección de piel y tejidos blandos suele ser inferior a la duración del tratamiento en casos de infección de hueso y/o prótesis articular<sup>18-20</sup>.

En nuestro estudio no se encontró una asociación significativa entre la duración del tratamiento y la toxicidad hematológica, posiblemente debido a la corta duración de la mayoría de los tratamientos. Sin embargo, en la literatura, diferentes autores han observado asociación entre ambas. Gerson *et al.*<sup>21</sup>, observaron un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia en aquellos pacientes en tratamiento con linezolid durante más de 2 semanas. Por otro lado, Attasi *et al.*<sup>7</sup>, asociaron trombocitopenia en tratamientos de más de 10 días de duración. Senseville *et al.*<sup>10</sup>, evidenciaron anemia en terapias de más de 4 semanas de duración en pacientes con osteomielitis crónica.

En el estudio llevado a cabo en nuestro centro, el 13% de los pacientes con toxicidad medular requirió transfusión de sangre durante el ingreso hospitalario, que resulta inferior a lo descrito en la bibliografía. En el estudio de Senseville *et al.*<sup>10</sup> el 28,9% de los pacientes requirió transfusión sanguínea y en el estudio de Attasi *et al.*<sup>7</sup> un 21% requirió transfusión de plaquetas. Esta discrepancia, puede ser debida de nuevo a la duración más corta del tratamiento con linezolid en nuestros pacientes.

En relación a la influencia de la función renal en el desarrollo de toxicidad hematológica, en nuestro estudio no se observó una relación significativa entre ambos, a excepción de que los pacientes con IR sí que presentaron una reducción significativamente mayor de las plaquetas. A este respecto, conviene señalar que en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve o moderada, linezolid se excreta principalmente en orina como hidroxietilglicina (40%), fármaco inalterado (30%) y ácido aminoetoxiacético (10%). El aclaramiento extrarrenal constituye aproximadamente un 65% del aclaramiento total de linezolid<sup>1,2</sup>. Por tan-



**Tabla 3.** Comparación en el porcentaje de reducción en el recuento celular o en la hemoglobina en los pacientes con y sin insuficiencia renal o con piridoxina o sin ella. Los datos se presentan como mediana (percentil 1 y percentil 99) y media (desviación estándar)

|     | ClCr                       |                 |                            |                | ClCr                      |                |                            |                | Piridoxina             |                |                       |                |
|-----|----------------------------|-----------------|----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|----------------------------|----------------|------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
|     | ClCr < 50 ml/min<br>N = 12 |                 | ClCr > 50 ml/min<br>N = 26 |                | ClCr < 30 ml/min<br>N = 3 |                | ClCr > 30 ml/min<br>N = 35 |                | SI<br>N = 23           |                | NO<br>N = 15          |                |
|     | Mediana<br>(P1-P99)        | Media<br>(DE)*  | Mediana<br>(P1-P99)        | Media<br>(DE)* | Mediana<br>(P1-P99)       | Media<br>(DE)* | Mediana<br>(P1-P99)        | Media<br>(DE)* | Mediana<br>(P1-P99)    | Media<br>(DE)* | Mediana<br>(P1-P99)   | Media<br>(DE)* |
| DH  | 5,1<br>(-28,9 -25)         | 2<br>(17,3)     | 4,4<br>(-30,2 -36,4)       | 4,9<br>(12,9)  | 24,6<br>(-28,9 -25)       | -              | 3,9<br>(-30,2 -36,4)       | 3,8<br>(12,8)  | 5<br>(-30,2 -36,4)     | 4,7<br>(17,2)  | 3,9<br>(-13,2 -16,5)  | 2,9<br>(8,4)   |
|     | P = 0,925                  |                 |                            |                | P = 0,372                 |                |                            |                | P = 0,429              |                |                       |                |
| DPQ | -11,8<br>(-68,4 -23,1)     | -13,3<br>(23,3) | 12,9<br>(-100,4 -62,3)     | -              | 1,8<br>(-18,3 -23,1)      | 2,2<br>(20,7)  | -0,2<br>(-100,4 -62,3)     | -              | -0,2<br>(-100,4 -62,3) | -2,5<br>(35,5) | 0,4<br>(-19,2 -57,7)  | 6,4<br>(20,1)  |
|     | P = 0,018                  |                 |                            |                | P = 0,978                 |                |                            |                | P = 0,622              |                |                       |                |
| DN  | 20,3<br>(-112,2 -71,3)     | -2,1<br>(68,7)  | 22<br>(-59,2 -81,4)        | 16,3<br>(37,6) | -0,9<br>(-62,1 -56,8)     | -2,1<br>(59,5) | 23,2<br>(-112,2 -81,4)     | -              | 23,2<br>(-112,2 -72,0) | 2,5<br>(54,1)  | 20,7<br>(-51,4 -81,4) | 22,6<br>(39,6) |
|     | P = 0,777                  |                 |                            |                |                           |                | P = 0,607                  |                | P = 0,362              |                |                       |                |

ClCr: aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault; P1-P99: percentil 1-percentil 99; DE: desviación estándar; DH: porcentaje de disminución en el nivel de hemoglobina; DPQ: porcentaje de disminución en el recuento de plaquetas; DN: porcentaje de disminución en el recuento de neutrófilos; N = número de pacientes; P: probabilidad.

\*En las variables que presentan distribución normal, se calcula además la media y desviación estándar.

to, en principio, estos pacientes no tendrían por qué presentar una mayor exposición a linezolid clínicamente significativa ni desarrollar con mayor frecuencia toxicidad hematológica.

La evidencia acerca de la relación entre la función renal y la farmacocinética de linezolid es escasa. Sin embargo, ciertos autores como Soriano *et al.*<sup>9</sup> concluyen que el riesgo de toxicidad producida por el fármaco es superior en pacientes que presentan insuficiencia renal. Sasaki *et al.*<sup>12</sup>, concluyen que en pacientes con ClCr inferior a 30 mL/min y cirrosis hepática asociada, se debería considerar un ajuste posológico. En concordancia con nuestros resultados, Lin *et al.*<sup>15</sup>, observan una mayor incidencia de trombocitopenia en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Estos observan mayor incidencia de trombocitopenia en pacientes con tratamientos prolongados de más de 2 semanas e insuficiencia renal, también identificaron como factor de riesgo la administración previa de vancomicina.

En cuanto al empleo de piridoxina con el objetivo de evitar la toxicidad hematológica inducida por linezolid, en este estudio no se observó un efecto protector. El uso de la piridoxina con este fin, es una práctica extendida en la actualidad. A pesar de ello, la evidencia disponible no aporta datos concluyentes que apoyen el beneficio de su administración. Youssef *et al.*<sup>11</sup>, observan que la administración de piridoxina administrada a dosis de 50 mg al día podría tener impacto en la prevención de la anemia asociada a linezolid, no así en la trombocitopenia y leucopenia. Por el contrario, Plachouras *et al.*<sup>8</sup> y Soriano *et al.*<sup>9</sup>, no encontraron diferencias significativas en la prevención de mielosupresión inducida por linezolid cuando se añadió dicha vitamina al tratamiento. Por ello, parecen necesarios más estudios con tamaños de muestra mayores para evaluar adecuadamente su posible impacto.

El presente estudio presenta la ventaja de reflejar la práctica clínica habitual en muchos hospitales, sin embargo también tiene limitaciones. Las principales limitaciones son el reducido tamaño de la muestra y el carácter retrospectivo. Por ello, los resultados obtenidos deberían ser confirmados con estudios prospectivos con mayor número de pacientes. Por otra parte, la duración media del tratamiento ha sido inferior a la descrita en la literatura, hecho que podría haber influido en los resultados.

En conclusión, la incidencia de toxicidad hematológica en los pacientes tratados con linezolid en la práctica clínica es alta, en torno al 42%, en ocasiones con consecuencias graves, que puede llevar a la suspensión del tratamiento. Por ello, resulta especialmente relevante la monitorización de parámetros hematológicos tanto al inicio como durante el transcurso del tratamiento con linezolid. La influencia de la insuficiencia renal en su aparición no está clara y debería confirmarse en estudios de mayor tamaño. Tampoco lo está el uso de piridoxina en

su prevención, y el control hematológico se hace necesario a pesar del uso de ésta.

## Bibliografía

5. Ficha técnica de Zyvoxid® (linezolid) 2 mg/ml solución para perfusión. [Acceso Junio 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT\\_64106.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT_64106.pdf).
6. Ficha técnica de Zyvoxid® (linezolid) 600 mg comprimidos recubiertos con película y ficha técnica de Zyvoxid 100 mg/5 ml granulado para suspensión oral. [Acceso Junio 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FT\\_64109.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FT_64109.pdf).
7. Johns Hopkins Antibiotic Guide [Base de datos en Internet] [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://www.hopkinsguides.com>.
8. Micromedex® 2.0 [Base de datos en Internet] [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
9. Guía Sanford [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://webbedition.sanfordguide.com>.
10. Guía LexiComp [Base de datos en Internet] [Acceso junio 2014]. Disponible en: <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>.
11. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:695–698.
12. Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, et al. No effects of pyridoxine on the incidence of myelosuppression during prolonged linezolid treatment. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(9): 89-91.
13. Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of Pyridoxine, Rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(7):2559-63.
14. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Bertrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 798–802.
15. Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(2):421-4.
16. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(5):1867-73.
17. Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, Fukunaga N, Shigemitsu A, Yaji K, et al. Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33:98-99.
18. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemitsu A, Yaji K, Shimodono Y, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(2):179-81.
19. Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28:345–351.
20. U.S. Department of Health and human services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. 2009 (v4.03: June 14, 2010). Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
21. Garazzino S, De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Maiello A, Di Perri G. Haematological safety of long-term therapy with linezolid. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29 (4): 480-3.
22. Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 18, 2014*. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/14/cid.ciu296.full.pdf+html>
23. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 6, 2012*. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/11/29/cid.cis803.full.pdf+html>
24. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171 (4): 388–416. Disponible en: [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient\\_Care/PDF\\_Library/HAP.pdf](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/HAP.pdf)
25. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:2723–2726.



## ORIGINALES

# Análisis descriptivo de los motivos que originan visitas a urgencias en pacientes oncológicos: toxicidad postquimioterapia

Silvia Buendía Bravo, Eva González Haba Peña, Raquel García Sánchez, Paula Arrabal Durán, María Norberta Sánchez Fresneda y María Sanjurjo Sáez

*Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), España.*

### Resumen

**Objetivo:** cuantificar y analizar las causas por las que los pacientes oncológicos acuden al Servicio de Urgencias y analizar el uso de factores estimulantes de colonias para la profilaxis o el tratamiento de la neutropenia febril.

**Método:** estudio retrospectivo de seis meses del año 2012. Se incluyeron pacientes adultos con tumor sólido y tratamiento activo atendidos por oncólogos en el Servicio de Urgencias.

**Resultados:** se incluyeron 83 pacientes. Respecto al motivo de consulta: en el 63% es causa tumoral, 31% toxicidad postquimioterapia y 6% otras causas. En los que acuden por toxicidad, el 65% presentaron fiebre o síntomas de infección, el 50% dolor y el 42% neutropenia febril. La profilaxis y el tratamiento de la neutropenia febril con filgrastim siguieron las recomendaciones.

**Conclusiones:** la mayor parte de los episodios oncológicos en Urgencias son debidos al propio proceso tumoral. Algunos problemas importantes son el manejo del dolor, la fiebre y la neutropenia.

### PALABRAS CLAVE

Urgencias; Cáncer; Neutropenia

Farm Hosp. 2015;39(6):333-337

### Causes of the emergency department visits in cancer patients: post-chemotherapy toxicity

### Abstract

**Purpose:** to assess the causes of the Emergency Department visits in cancer patients treated with antineoplastics. The secondary objective is to analyse the use of growth stimulating factors in febrile neutropenia.

**Methods:** a retrospective observational study was conducted during six months of 2012. The adult patients diagnosed with solid tumour that visited the Emergency Department and whose physician was an oncologist, were included.

**Results:** a total of 83 patients fulfilled the inclusion criteria. The causes of visits were: 63% due to the tumour, 31% due to the chemotherapy toxicity and 6% due to other causes. In patients with chemotherapy toxicity, 65% had fever or infection, 50% pain and 42% febrile neutropenia. The treatment and prophylaxis with filgrastim followed the recommendations.

**Conclusions:** in cancer patients, most of emergencies are due to the tumour. The management of the pain, the fever and the neutropenia is important.

### KEYWORDS

Emergency; Cancer; Neutropenia

Farm Hosp. 2015;39(6):333-337

El trabajo ha sido parcialmente expuesto en el 58.º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2013.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sbuendia@salud.madrid.org (Silvia Buendía Bravo).

## Introducción.

Las urgencias oncológicas se definen como aquellos procesos que requieren actuación rápida ya que ponen en riesgo la vida o implican un deterioro en la situación clínica del paciente oncológico<sup>1</sup>.

En el manejo del paciente oncológico hay que tener en cuenta las complicaciones que surgen como consecuencia de la progresión de la neoplasia o las debidas a la toxicidad de la quimioterapia<sup>2</sup>.

Según una revisión sistemática de las visitas a Urgencias por síntomas experimentados por pacientes oncológicos, que incluyó 18 estudios, los síntomas más frecuentes fueron el dolor seguido de la fiebre y la infección. La mediana de incidencia y el rango fueron de: 36% (27-45%) sepsis y 58% (4-100%) neutropenia febril<sup>3</sup>.

La neutropenia febril es una complicación grave con unas tasas de mortalidad en el paciente hospitalario del 7-11%. Además, conlleva retrasos en la continuación de la quimioterapia y, en muchos casos, reducción de dosis de los siguientes ciclos. Más del 50% de los pacientes con fiebre y neutropenia tiene algún tipo de infección aunque sólo en un 30% de los casos se identifica foco infeccioso<sup>4</sup>.

La neutropenia febril grado III- IV se considera una emergencia oncológica que requiere atención médica inmediata, ya que si no se trata, puede rápidamente acabar en sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo o shock séptico<sup>5</sup>.

El objetivo principal de este estudio es cuantificar y analizar las causas por las que los pacientes oncológicos acuden al Servicio de Urgencias de nuestro hospital y estudiar las toxicidades post-quimioterapia que motivan dichas visitas. De forma secundaria, analizar el uso de los factores estimulantes de colonias como profilaxis primaria o tratamiento de neutropenia febril, y si estas actuaciones son adecuadas según las recomendaciones de las Sociedades Científicas.

## Métodos

Se desarrolló un estudio observacional descriptivo retrospectivo durante seis meses del año 2012 (Julio-Diciembre) en un hospital terciario. Se incluyeron pacientes adultos atendidos por especialistas en Oncología según los datos facilitados por el Servicio de Urgencias del hospital. Se excluyeron pacientes con tumores hematológicos y aquellos que no tuvieran un tratamiento activo con quimioterapia. También se excluyeron todos aquellos casos que según el protocolo del *triaje* en Urgencias del paciente oncológico no requirieron atención por médicos oncólogos.

Las fuentes de información fueron Documentación Clínica y Prescripción Electrónica del hospital (Farhos®).

Se creó una base de datos donde se recogieron las variables: demográficas (sexo y edad), clínicas (tipo de cáncer, estadio), del tratamiento con quimioterapia (esquema actual, fecha de último ciclo) y del episodio actual (día que

acude a Urgencias, motivo de consulta, si precisa ingreso y duración del mismo).

El motivo principal de consulta fue codificado, teniendo en cuenta el diagnóstico médico (juicio clínico) y el tiempo que ha pasado desde el último ciclo, como: 1- causa tumoral, 2- toxicidad post-quimioterapia y 3- otras causas no atribuibles a la enfermedad o al tratamiento antineoplásico.

En todos los pacientes se registró si padecían dolor.

En los episodios de causa tumoral, se registró el diagnóstico principal clasificándolo como: compresión medular, trastorno hidroelectrolítico, síntomas respiratorios (como disnea), trastornos gastrointestinales, hepáticos, urinarios, dermatológicos, neurológicos, infección con fiebre, sangrado, ansiedad, insomnio y astenia.

En los episodios por toxicidad de la quimioterapia, se registraron los signos y síntomas que presenta el paciente tanto generales (deterioro del estado general, dolor, fiebre o sospecha de infección) como específicos (náuseas o vómitos, diarrea, mucositis, estreñimiento, y neuropatía) y las alteraciones del hemograma (neutropenia, trombopenia y anemia). Se valoró el grado de toxicidad de acuerdo a la escala de criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versión 4.03, 2010).

En los pacientes a los que se les diagnosticó neutropenia febril, se registró el uso de factores estimulantes de colonias para su tratamiento y si los habían llevado como profilaxis del último ciclo de quimioterapia. Para valorar la adecuación de la profilaxis, se tuvo en cuenta los siguientes factores de riesgo de complicaciones de desarrollar infección: edad, síntomas de sepsis grave como hipotensión, grado de neutropenia, infecciones documentadas clínicamente y anteriores episodios de neutropenia febril<sup>6</sup>.

## Resultados

Se incluyeron 83 pacientes con tumor sólido y quimioterapia activa, atendidos en Urgencias por el Servicio de Oncología. El 50,6% eran hombres con una mediana de 65 años (18-88 años).

De 18.921 episodios de urgencias medias mensuales del hospital, sólo un promedio de 14 episodios (0,07%) cumplían los criterios de inclusión.

Respecto al tipo de tumor mayoritario, el 29% eran pacientes con cáncer de pulmón, 19% de mama y 13% de colon (Tabla 1). El 72,3% eran estadios avanzados de la enfermedad (metastásica). Ingresaron el 73,5% de los pacientes con una estancia media de 13,8 días (2 a 65 días). El 51% de los pacientes presentaron dolor.

De acuerdo a la codificación por motivo de consulta (Figura 1):

1. Causa tumoral: 52 (62,7%) pacientes. De mayor a menor frecuencia se registraron: 25% de episodios por síntomas respiratorios, 15 % trastornos gastrointestinales, 14 % síntomas neurológicos, 14% infec-

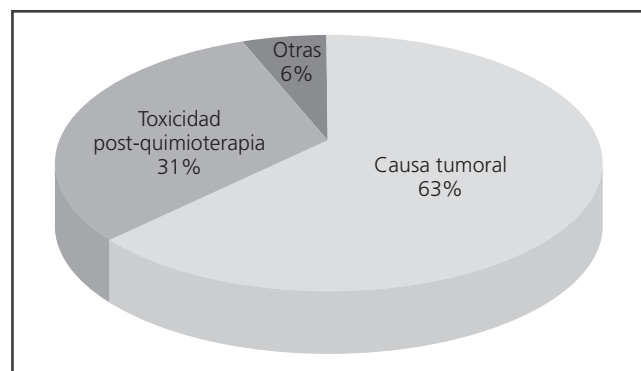
**Tabla 1.** Tipo de tumor

|                        | Casos | Porcentaje |
|------------------------|-------|------------|
| Pulmón                 | 24    | 28,9       |
| Mama                   | 16    | 19,3       |
| Colorrectal            | 11    | 13,3       |
| Pancreático            | 8     | 9,6        |
| Laringe/Faringe        | 4     | 4,8        |
| Próstata               | 3     | 3,6        |
| Renal                  | 3     | 3,6        |
| Esófago-gástrico       | 3     | 3,6        |
| Sarcoma                | 3     | 3,6        |
| Hepático-vías biliares | 2     | 2,4        |
| Ovario                 | 2     | 2,4        |
| Cerebral               | 2     | 2,4        |
| Otros                  | 2     | 2,4        |
| Total                  | 83    | 100,0      |

ción con fiebre, 10 % trastornos hidroelectrolíticos, 6% problemas hepáticos, 6% astenia, 4% sangrados y 2% compresión medular, insomnio, síntomas dermatológicos o urinarios, respectivamente.

2. Toxicidad post-quimioterapia: 26 (31,3%) pacientes de los cuales 17 (65,4%) presentaron fiebre o signos y síntomas de infección, 13 (50%) dolor y 12 (46,2%) deterioro del estado general. Presentaron neutropenia el 61,5% de los pacientes y el 42,3% neutropenia febril. El 43,8% de las neutropenias fueron de grado IV (Tabla 2). La media de días que pasaron desde la fecha de administración del último ciclo intravenoso y el día que acuden a urgencias por toxicidad fue de 10 días (3 a 26 días).
3. Otras causas: 5 pacientes (6%).

Si consideramos los pacientes en tratamiento en nuestro hospital (704 pacientes al mes de media acuden a Hospital de Día de Oncología), el número de pacientes

**Figura 1.** Motivos de consulta al Servicio de Urgencias del paciente oncológico.

que acuden a Urgencias por problemas relacionados con los tratamientos antineoplásicos es bajo (0,6% al mes de media).

Todos los pacientes con neutropenia febril recibieron filgrastim para el tratamiento a dosis de 5 µg/kg vía subcutánea. Todos tenían algún factor de riesgo o habían recibido profilaxis con filgrastim (4 pacientes) por lo que continuaron con él. De un total de 11 pacientes, 6 eran mayores de 65 años, 5 tenían hipotensión e inestabilidad hemodinámica, 4 tenían infección clínicamente documentada (respiratoria o urinaria) y 1 neutropenia grave de menos de 100 neutrófilos/microlitro.

Todos los esquemas de quimioterapia eran de riesgo intermedio o bajo<sup>6,7</sup> salvo en un paciente con esquema cisplatino-etopósido (riesgo alto)<sup>6</sup> que recibió profilaxis con filgrastim (Tabla 3).

## Discusión

Las urgencias de pacientes oncológicos representan una mínima parte de las urgencias totales. La mayor parte de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias lo hacen por motivos relacionados con su propia enfermedad (progresión tumoral) y en más de dos tercios de las ocasiones el paciente requiere ingreso hospitalario. El cáncer atendido con más frecuencia es el de pulmón, seguido del de mama y colon. Algunos de los problemas más frecuentes son el dolor y la fiebre o infección. Estos datos obtenidos coinciden con otras publicaciones<sup>8,9,10</sup>.

La infección en el paciente oncológico suele estar asociada a neutropenia febril<sup>1,11</sup>. Para evitarla diversas guías<sup>6,12,13</sup> recomiendan profilaxis antibiótica o con factores estimulantes de colonias en pacientes con alto riesgo.

Respecto a la profilaxis primaria, sólo en un caso el riesgo de neutropenia febril asociado al esquema de quimioterapia es alto, por lo que se recomienda profilaxis con filgrastim, y ésta se llevó a cabo. En el resto de casos, en los que los riesgos asociados a la quimioterapia no son altos, la decisión de la profilaxis con factores la lleva a cabo el oncólogo dependiendo de la valoración de las características del paciente y la intención del tratamiento<sup>6</sup>.

En cuanto al uso terapéutico se recomienda que<sup>6</sup>:

- a. Los pacientes que han recibido profilaxis con filgrastim continúen.
- b. Los pacientes que no han recibido profilaxis se traten con factores estimulantes de colonias, sólo si hay factores de riesgo de desarrollar complicaciones como: edad superior a 65 años, sepsis grave, neutropenia severa o prolongada, infecciones clínicamente documentadas, inicio de la fiebre durante la hospitalización o episodio previo de neutropenia febril<sup>6</sup>.

En nuestro estudio de los 11 pacientes con neutropenia febril, todos tienen alguna justificación para usar



**Tabla 2.** Efectos adversos de la quimioterapia de acuerdo al grado de toxicidad

| De 26 episodios | % Casos | Casos | Grado I | Grado II | Grado III | Grado IV | Sin datos |
|-----------------|---------|-------|---------|----------|-----------|----------|-----------|
| Naúseas/vómitos | 19,2    | 5     |         | 2        |           |          | 3         |
| Diarrea         | 23,1    | 6     |         | 3        | 2         |          | 1         |
| Mucositis       | 30,8    | 8     |         | 2        | 2         | 1        | 3         |
| Estreñimiento   | 19,2    | 5     |         |          |           |          | 5         |
| Anemia          | 46,2    | 12    | 9       | 2        | 1         |          |           |
| Neutropenia     | 61,5    | 16    | 3       | 1        | 5         | 7        |           |
| Trombopenia     | 50,0    | 13    | 7       | 2        | 3         | 1        |           |

**Tabla 3.** Incidencia estimada de neutropenia febril en los esquemas de quimioterapia de los pacientes que acudieron a Urgencias con este diagnóstico

| ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA                     | Porcentaje de neutropenia febril estimada | Riesgo de neutropenia febril | Referencia |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|------------|
| FOLFIRI: irinotecan-fluorouracilo-leucovorin | 3-14%                                     | Medio                        | 6          |
| Docetaxel-ciclofosfamida                     | 5%                                        | Bajo                         | 7          |
| Carboplatino-etopósido                       | 10-20%                                    | Medio                        | 6          |
| Cisplatino-etopósido                         | 54%                                       | Alto                         | 6          |
| Carboplatino-vinorelbina                     | Similar a cisplatino-vinorelbina: 1-10%   | Medio-bajo                   | 6          |
| Docetaxel                                    | 16-17%                                    | Medio                        | 6          |

filgrastim: 4 lo habían recibido de forma profiláctica por lo que deben continuar con él y el resto tienen algún factor de riesgo de los anteriormente nombrados que justifica su utilización.

Por otra parte, según la tabla 2, excluyendo los episodios sin datos, el 42% de los episodios de visita a Urgencias por efectos adversos de la quimioterapia son grado III o IV y el 58% son de grado I y II, lo que indica que muchos pacientes sufren toxicidades leves a moderadas de las quimioterapia que podrían manejarse en el ámbito de Atención Primaria implantando programas de atención farmacéutica.

Se pone de manifiesto la necesidad de que el paciente oncológico conozca las potenciales complicaciones del tratamiento antineoplásico, su manejo y en qué situaciones debe acudir al Servicio de Urgencias.

## Bibliografía

1. Fistera.com, Atención Primaria en la Red [Internet]. La Coruña: Fistera.com; 1990 [actualizado 15 de junio de 2009; acceso 03 de enero de 2014]. Bembibre Vázquez L, Lamelo Alfonsín F. Guía clínica de Urgencias en oncología. Disponible en: <http://www.fistera.com/guias-clinicas/urgencias-oncologia/>
2. Molina Villaverde R, Martín Angulo M, Arroyo Yustos M, Álvarez-Mon Soto M. Manejo general y extrahospitalario del paciente en tratamiento con quimioterapia y de sus complicaciones. *Medicine*.2009; 10:1613-8.
3. Vandyk AD, Harrison MB, Macartney G, Ross-White A, Stacey D. Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2012; 20(8):1589-99.
4. Molina Villaverde R, López González JL, Prieto Ríos B, Álvarez-Mon Soto M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la neutropenia febril. *Medicine*.2009; 10(24):1619-21.
5. BC Cancer Agency [Internet]. Vancouver: Provincial Health Services Authority; 2015 [actualizado octubre de 2013; citado 20 de enero de 2015]. Sherriff C, Buduhan V, Cashman R, Cooper E, Levy K, Syme A. Symptom Management Guidelines: Fever and Neutropenia. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/5D986439-3614-4F17-9E50-7FECC73C45D1/72948/6FeverandNeutropenia.pdf>
6. Muñoz Langa J, Gascón P, de Castro J; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). SEOM clinical guidelines for myeloid growth factors. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14:491-8.
7. Chan A, Verma S, Loibl S, Crawford J, Choi MR, Dreiling L, et al. Reporting of myelotoxicity associated with emerging regimens for the treatment of selected solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 81:136-50.
8. Aracil Monllor C, Jover Pinillos JL, Tortajada Soriano JL, Rivera Alcamí J, Mora Bresó C, Lázaro Fernández A. Pacientes oncológicos en un servicio de urgencias: remitidos desde atención primaria frente a petición propia. *SEMERGEN*. 2001; 27:176-81.
9. Fortún MT, Encina Y, Etxebarria MJ, Escudero JM, Bardón AI, Martínez S. Enfoque global del enfermo oncológico en urgencias: Datos epidemiológicos. *An Sist Sanit Navar [Internet]*. 2004 [citado 20 de enero de 2015]; 27 Supl.3: 9-16. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272004000600002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600002&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272004000600002>.
10. Ferrer Pérez AI, Vidal Losada MJ, Tobeña Puyal M, Serrano Solares S, Ruiz-Echarri Rueda M, Millastre Bocos E. Evaluación sintomática del paciente oncológico en urgencias. *Emergencias* 2009; 21:186-8.



11. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010; 21 Supl 5:v248-51.
12. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, *et al.* 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3187-205.
13. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, *et al*; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011; 47:8-32.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

# Hospital medication errors in a pharmacovigilance system in Colombia

## Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia

Jorge Enrique Machado Alba, Paula Andrea Moreno Gutiérrez  
and Juan Carlos Moncada Escobar

*Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A. Pereira, Colombia.*

### Abstract

**Objective:** this study analyzes the medication errors reported to a pharmacovigilance system by 26 hospitals for patients in the healthcare system of Colombia.

**Methods:** this retrospective study analyzed the medication errors reported to a systematized database between 1 January 2008 and 12 September 2013. The medication is dispensed by the company Audifarma S.A. to hospitals and clinics around Colombia. Data were classified according to the taxonomy of the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). The data analysis was performed using SPSS 22.0 for Windows, considering p-values < 0.05 significant.

**Results:** there were 9062 medication errors in 45 hospital pharmacies. Real errors accounted for 51.9% (n=4707), of which 12.0% (n=567) reached the patient (Categories C to I) and caused harm (Categories E to I) to 17 subjects (0.36%). The main process involved in errors that occurred (categories B to I) was prescription (n=1758, 37.3%), followed by dispensation (n=1737, 36.9%), transcription (n=970, 20.6%) and administration (n=242, 5.1%). The errors in the administration process were 45.2 times more likely to reach the patient (CI 95%: 20.2–100.9).

**Conclusions:** medication error reporting systems and prevention strategies should be widespread in hospital settings, prioritizing efforts to address the administration process.

### KEYWORDS

Medication error; Hospital; Pharmacovigilance; Drug information service; Colombia

Farm Hosp. 2015;39(6):338-349

### Resumen

**Objetivos:** analizar los errores de medicación reportados en un sistema de farmacovigilancia en 26 hospitales para pacientes del sistema de salud de Colombia.

**Métodos:** estudio retrospectivo que evaluó las bases de datos sistemáticas de reportes de errores de medicación entre el 1 de enero de 2008 y el 12 de septiembre de 2013 de los medicamentos dispensados por la empresa Audifarma S.A a hospitales de Colombia. Se utilizó la clasificación taxonómica del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). El análisis de los datos se realizó mediante SPSS 22.0 para Windows. Se determinó como nivel de significación estadística una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** se reportaron 9.062 EM en 45 servicios farmacéuticos hospitalarios. El 51,9% (n=4.707) de los errores realmente se produjeron, de los cuales el 12,0% (n=567) afectaron al paciente (categorías C a I) y causaron daño (categorías E a I) a 17 (0,36%). El proceso implicado en los EM ocurridos (categorías B a I) con mayor frecuencia fue la prescripción (n=1.758, 37,3%), seguido por la dispensación (n=1.737, 36,9%), la transcripción (n=970, 20,6%) y, por último, la administración (n=242, 5,1%). Los errores relacionados con los procesos de administración aumentaban 45,2 veces el riesgo de que el medicamento erróneo afectara al paciente (IC 95% 20,2-100,9).

**Conclusiones:** es necesario aumentar la cobertura de los sistemas de reporte de errores de medicación, y crear estrategias para su prevención, especialmente en la etapa de administración del medicamento.

### PALABRAS CLAVE

Error de medicación; Hospital; Farmacovigilancia; Servicios de información de medicamentos; Colombia

Farm Hosp. 2015;39(6):338-349

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: machado@utp.edu.co (Jorge Enrique Machado-Alba).

## Contribution to the scientific literature

The knowledge about medication errors in South America is quite limited, so this research provides updated information of many hospitals and clinics in Colombia with the determination of the most frequent medication errors identified. It also provides valuable information on the variables associated with the risk that the error occurs.

## Introduction

A medication error (ME) is any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm while the medication is in the control of the healthcare professional, patient, or consumer. Such events may be related to professional practice, healthcare products, procedures, and systems. They include issues with the following: prescribing; order communication; product labeling, packaging, and nomenclature; compounding; dispensing; distribution; administration; education; monitoring; use<sup>1</sup>.

Although ME prevalence is unknown, such errors are considered to be the most frequently occurring mistakes in the hospital environment and consequently pose an important threat to patient security with the potential to cause mild to fatal adverse drug reactions (ADRs)<sup>2-5</sup>. Numerous methods have been proposed for ME detection and reporting, including self-report, review of charts, statistical review, direct observation, and systems for active detection<sup>6-8</sup>. The latter have been proven to detect the highest rates of ME and are the preferred method, especially for administration errors, but the requirements are high in terms of personnel and monetary expenditure<sup>9</sup>.

Between 1999 and 2001, 154,816 spontaneous reports of ME in 403 hospitals were registered with the MEDMARX system in the United States (US). Errors that occurred (categories B to I) accounted for 91.3% of the total, 64% reached the patient and 3% caused harm (5). In Spain, at least one ME was registered in 43.0% of patients admitted to an intensive care unit; most of them were mild in severity – 83.0% in categories A and B – and related to the prescription (34.0%) and administration (28.0%) process<sup>10</sup>.

Since 2001, the National Program of Pharmacovigilance of Colombia has been in charge of the identification, evaluation and prevention of ADRs and negative outcomes associated with medication (NOM)<sup>11</sup>. However this national organization lacks programs for ME measurement and assessment.

The underestimation of ME puts Colombians in great danger; a study conducted at a primary care hospital in a medium-sized city of Colombia (Pereira) in 2012 found that there were difficulties with the interpretation of 47.9% of prescriptions and all had at least one ME, the most common being the failure to record the duration of the formulation<sup>12</sup>. Consequently, this study aimed to de-

termine, classify and establish pharmacological variables related to ME reported to a pharmacovigilance system by hospitals in the Colombian healthcare system.

## Methods

A retrospective study was performed to process ME reports gathered in a systematized database of medication dispensed in hospital pharmacy settings by the company Audifarma S.A. between January 1, 2008 and September 12, 2013. The MEs were reported in a written form by the professional (physician, pharmacist, nurse) who detected them. Later, with the support of a pharmacoepidemiology physician, the reports were evaluated by the pharmacist who reviewed and properly registered each case in the database.

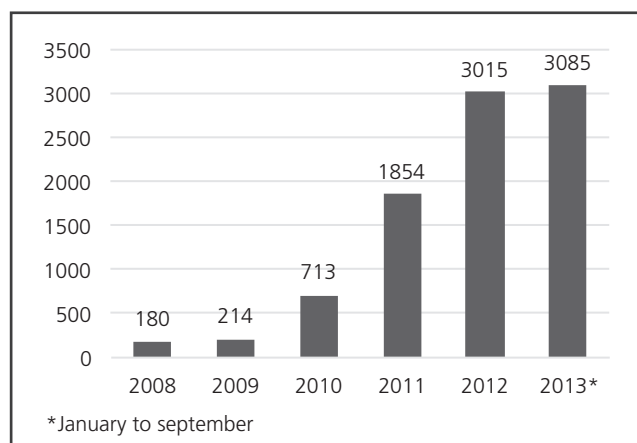
The variables considered were: 1) place of occurrence: city and pharmacy; 2) date of occurrence and report; 3) classification according to the taxonomy developed by the *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) by error severity, type and cause; 4) contact between the error medication and the patient; 5) consumption of the drug by the patient 6) process involved (administration, dispensing, prescription and transcription); 7) drug ordered; 8) wrong drug; 9) moment of detection. Medicines were grouped according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification.

Information was gathered into a database in Excel 2010 and analyzed using IBM SPSS Statistics version 22.0 for Windows (IBM, EEUU). Variable comparison was conducted using  $\chi^2$  tests and logistic regression models were designed to assess the relationship between error characteristics and drugs reaching the patient. A p-value of <0.05 was considered to be significant. The research was reviewed by the Bioethics Committee of the Universidad Tecnológica of Pereira (Pereira, Colombia); it was approved as "research without risk" and guaranteed the anonymity of the patients, following the principles of the Declaration of Helsinki.

## Results

During the period of observation, 9062 MEs were reported in 45 pharmacy settings from 26 clinics and hospitals, located in 15 cities in 13 states of Colombia. Bogotá reported the most errors (n=3540, 39.1%), followed by Antioquia (n=1698, 18.8%), Valle del Cauca (n=1476, 16.3%), Cundinamarca (n=515, 5.7%), and Cauca (n=466, 5.1%). Errors were reported on the day of occurrence in 21.6% of cases (n=1955) and 50.0% (n=4531) between days 1 and 10; the average time between the occurrence of an ME and reporting was 9.6 days (DE: 18.4; range: 0–408 days). The number of reports of ME has been growing for years as can be seen in Figure 1.

Between September 2012 and August 2013, an average of 1.61 errors per bed/year (DE: 2.35, range: 0.08



**Figure 1.** Medication errors reports in 26 hospitals, by year of occurrence, Colombia, 2008-2013.

−9.52) was reported for 2721 beds in the 26 hospitals included in the study. The characteristics of the errors reported are shown in table 1.

Severity categories A, B and C (Table 1) comprised 99.7% of errors ( $n=9034$ ). "Real" errors (In NCC MERP terms) occurred in 51.9% ( $n=4707$ ) of cases (Categories B–I), of which 12.0% ( $n=567$ ) reached the patient (Categories C–I). The medication was consumed by 22.8% ( $n=129$ ) of patients who had contact with the incorrect drug, and it caused harm to 17 (0.36%) (Categories E–I), resulting in permanent damage in two cases (Categories G–I); one case could have resulted in death (Category I).

The medication use process most frequently involved in the occurrence of "real" errors was prescription ( $n=1758$ , 37.3%), followed closely by dispensation ( $n=1737$ , 36.9%), transcription ( $n=970$ , 20.6%), and some way behind, administration ( $n=242$ , 5.1%).

A total of 424 active ingredients were involved in 9058 reports; in four cases, the prescription formu-

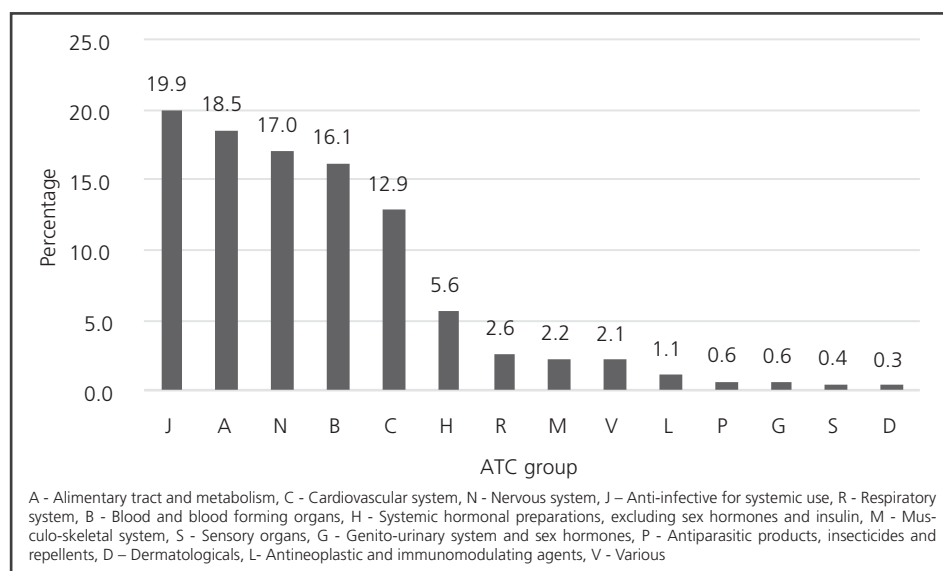
la was unreadable. The top medications reported are shown in table 2 and the ATC groups in figure 2. The medication selected was different to that originally ordered in 20.1% of cases ( $n=1819$ ), of which 76.1% ( $n=1385$ ) came from a different ATC subgroup, and 43.5% ( $n=792$ ) from another ATC group. The wrong medication reached the patients in 9.1% ( $n=166$ ) of these cases.

Multivariate analysis found that processes of administration, pharmaceutical groups related to the musculo-skeletal system (M), sensory organs (S), genito-urinary system and sex hormones (G), and anti-infectives for systemic use (J), errors that occurred in Cauca, Antioquia and Bogota, and the incorrect interpretation of the prescription significantly increased the risk of error reaching the patient. In contrast, the processes of transcription and prescription, and issues with wrong quantities were found to decrease this risk (Table 3).

## Discussion

This is the first approach in the study of ME in multiple hospitals in Colombia. Although most errors recorded were mild, they involved medications commonly used in medical practice and the risk of reaching the patient increased significantly during administration. The number of errors reported increased over the years due to the expansion of the number of institutions included in the program and the campaigns carried to increase the awareness of this problem in them. These results will determine the causes on which prevention efforts and ME detection should be focused.

Very few errors reached the patient, half of them (51.9%) were "real" errors (according to NCC MERP), and 17 (0.36%) of these caused damage. In contrast, the United States Pharmacopeia reported that 9.8% of errors were not "real" errors, while a similarly small



**Figure 2.** Medication errors by ATC group in 26 hospitals, Colombia 2008-2013.

**Table 1.** *Characteristics of medication errors from hospital settings, Colombia 2008-2013*

|                                                                                                                                                                           | n    | %     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| Severity of medication errors                                                                                                                                             |      |       |
| A. Circumstances or events that have the capacity to cause error                                                                                                          | 4355 | 48.06 |
| B. An error occurred but the error did not reach the patient                                                                                                              | 4140 | 45.69 |
| C. An error occurred that reached the patient, but did not cause patient harm                                                                                             | 539  | 5.95  |
| D. An error occurred that reached the patient and required monitoring to confirm that it resulted in no harm to the patient and/or required intervention to preclude harm | 11   | 0.12  |
| E. An error occurred that may have contributed to or resulted in temporary harm to the patient and required intervention                                                  | 13   | 0.14  |
| F. An error occurred that may have contributed to or resulted in temporary harm to the patient and required initial or prolonged hospitalization                          | 2    | 0.02  |
| G. An error occurred that may have contributed to or resulted in permanent patient harm                                                                                   | 1    | 0.01  |
| H. An error occurred that required intervention necessary to sustain life                                                                                                 | 1    | 0.01  |
| ME type                                                                                                                                                                   |      |       |
| Improper dose/quantity                                                                                                                                                    | 3773 | 43.41 |
| Wrong concentration                                                                                                                                                       | 1273 | 14.65 |
| Wrong drug                                                                                                                                                                | 1190 | 13.69 |
| Wrong dosage form                                                                                                                                                         | 969  | 11.15 |
| Incomplete formula                                                                                                                                                        | 639  | 7.35  |
| Extra drug                                                                                                                                                                | 379  | 4.36  |
| Wrong route                                                                                                                                                               | 280  | 3.22  |
| Wrong patient                                                                                                                                                             | 146  | 1.68  |
| Unreadable formula                                                                                                                                                        | 41   | 0.47  |
| Contraindicated drug                                                                                                                                                      | 2    | 0.02  |
| ME cause                                                                                                                                                                  |      |       |
| Human factors                                                                                                                                                             | 2332 | 78.84 |
| Misread or did not read the prescription                                                                                                                                  | 328  | 11.09 |
| Drug name confusion                                                                                                                                                       | 218  | 7.37  |
| Packaging/design                                                                                                                                                          | 48   | 1.62  |
| Devices for automatic distribution                                                                                                                                        | 18   | 0.61  |
| Patient name confusion                                                                                                                                                    | 14   | 0.47  |
| Medication use process where the ME was detected                                                                                                                          |      |       |
| Enlistment                                                                                                                                                                | 2604 | 28.74 |
| Medical prescription review                                                                                                                                               | 2315 | 25.55 |
| Dispensation                                                                                                                                                              | 2091 | 23.07 |
| Delivery or posterior                                                                                                                                                     | 983  | 10.85 |
| By the patient                                                                                                                                                            | 700  | 7.72  |
| Patient review                                                                                                                                                            | 320  | 3.53  |
| Dosing                                                                                                                                                                    | 31   | 0.34  |
| Other                                                                                                                                                                     | 18   | 0.2   |

ME: medication error

number of them caused harm (3.0%)<sup>5</sup>. However, more research is required to clarify if these low rates may be related to fear of reporting severe errors.

Whereas insulin stood out in the US as the main medication group related to ME during three year follow-up, it did not appear among the first in this study. As the

administration of this group of medications is usually dynamic through the hospital stay, it requires a different system for registration and delivery, which could mean that errors occur outside the ME prevention programs<sup>5</sup>. Furosemide, opioids, potassium chloride and heparins were included in both lists; the latter three are con-

**Table 2.** Most reported drugs related to hospital medication errors, Colombia 2005-2013

| Drug                            | n   | %   |
|---------------------------------|-----|-----|
| Metamizole sodium               | 386 | 4,3 |
| Omeprazole                      | 358 | 4   |
| Ranitidine                      | 345 | 3,8 |
| Metoclopramide                  | 308 | 3,4 |
| Enoxaparin <sup>a</sup>         | 280 | 3,1 |
| Paracetamol                     | 272 | 3   |
| Tramadol <sup>a</sup>           | 251 | 2,8 |
| Sodium chloride                 | 247 | 2,7 |
| Ampicillin and enzyme inhibitor | 194 | 2,1 |
| Furosemide                      | 172 | 1,9 |
| Cefazolin                       | 153 | 1,7 |
| Losartan                        | 135 | 1,5 |
| Dexamethasone                   | 133 | 1,5 |
| Potassium chloride <sup>a</sup> | 132 | 1,5 |
| Solvents and diluting agents    | 128 | 1,4 |

<sup>a</sup>High risk medication

red high-risk medications and should be prioritized in every ME prevention program, as argued by the Institute for Safe Medication Practices (ISMP)<sup>1,5</sup>. Possible strategies include the standardization of prescribing, storage, preparation, and administration, as well as the improve-

ment of information systems through reducing access limitations, using additional labels, and reducing the use of redundancies during the process of administering these medications<sup>13</sup>.

Previous studies have estimated that administration and prescription MEs together represent three quarters of the total number of errors in the hospital environment, and patients are exposed to at least one of them for every day of hospital stay<sup>1</sup>. In comparison, administration errors only accounted for 5.1% of the total in our study, although they were found to be the highest risk factor for an error reaching the patient (OR: 45.2). A literature review found distractions, interruptions, and work overload to be the main causes of administration errors, and thus strategies aimed at improving the workplace environment should be included in prevention efforts<sup>14</sup>. Overall estimations of the prevalence of administration errors ranged from 14.3% to 70.0% in a literature review of ME reported in Iran. Administration errors were higher among nurse students (17.4–37.7%) than graduate nurses (7.7–27%)<sup>15</sup>; this is a factor that should be considered for further studies in Colombia, as this survey includes an unknown number of teaching hospitals.

Misinterpretation of prescriptions increased the risk of the drug reaching the patient. Interventions in the prescription habits of physicians and the inclusion of electronic prescribing software have an important part to play in the prevention of prescription and transcription errors<sup>16</sup>. However, the use of these systems by humans

**Table 3.** Multivariate analysis with variables associated significantly to occurrence of an error that reaches the patient, Colombia 2005-2013

| Variables                                  | n   | % <sup>1</sup> | p      | OR    | 95% CI           |
|--------------------------------------------|-----|----------------|--------|-------|------------------|
| Process                                    |     |                |        |       |                  |
| Administration                             | 204 | 84.30%         | <0.001 | 45.18 | 20.253 - 100.804 |
| Transcription                              | 49  | 5.10%          | <0.001 | 0.23  | 0.117 - 0.444    |
| Prescription                               | 108 | 6.10%          | <0.001 | 0.41  | 0.263 - 0.641    |
| ATC group                                  |     |                |        |       |                  |
| Musculo-skeletal system (M)                | 19  | 9.60%          | 0.001  | 3.94  | 1.705 - 9.125    |
| Sense organs (S)                           | 6   | 15.80%         | 0.038  | 4.52  | 1.085 - 18.823   |
| Genito-urinary system and sex hormones (G) | 12  | 22.60%         | 0.001  | 9.23  | 2.537 - 34.088   |
| Antiinfectant for systemic use (J)         | 159 | 8.80%          | <0.001 | 2.08  | 1.384 - 3.118    |
| Occurrence location                        |     |                |        |       |                  |
| Cauca                                      | 152 | 32.60%         | <0.001 | 4.47  | 2.397 - 8.339    |
| Antioquia                                  | 181 | 10.70%         | <0.001 | 2.6   | 1.563 - 4.334    |
| Bogotá                                     | 92  | 2.60%          | <0.001 | 2.18  | 1.357 - 3.497    |
| Error cause                                |     |                |        |       |                  |
| Misread or did not read the prescription   | 50  | 15.20%         | 0.015  | 1.92  | 1.133 - 3.243    |
| ME type                                    |     |                |        |       |                  |
| Wrong quantity                             | 27  | 0.90%          | <0.001 | 0.2   | 0.098 - 0.425    |

ME: Medication error, OR: Odds Ratio, 95% CI: 95% confidence interval. Statistical method: lineal logistic regression.<sup>1</sup>Percentage of the "real" errors that reached the patient within the category.



continues to trigger errors, as shown by a study carried out in Hong Kong between 2006 and 2010. In this study, 17.1% of MEs detected were related to technology, of which only 1.9% problems were device errors, whereas the rest (98.1%) were socio-technical errors<sup>17</sup>.

The low rate of errors per bed/year contrasts with estimations that have been made in previous ME incidence measurements: errors in all prescriptions were reported by a past study held in a primary care hospital in Colombia, while Barker *et al.* found that nearly one in every five doses administered in their study resulted in an error<sup>12,18</sup>. The extensive variations in ME incidence across different settings is determined by the wide range of methods for categorization and criteria for measurement in different studies, contributing to the lack of progress towards error prevention<sup>15,18</sup>.

The taxonomy established by NCC MERP divides errors into "real" errors and circumstances or events that have the capacity to cause error<sup>1</sup>. However the detection of conditions that increase the risk of contact between the patient and the error, and hence the risk of harm, provide new insights into the matter of ME prevention and the enhancement of patient safety.

In spite of the inclusion of 26 hospitals across the country, the findings of this study cannot be extrapolated to all Colombian hospital settings. Furthermore, it is limited by the use of a spontaneous report system, which may be reflected in the low number of errors registered that caused harm. However, this is the first large-scale approach in Colombia to an issue that is a priority for health authorities in countries such as the US, Australia, the UK and Canada due to the high welfare and economic costs they represent<sup>19</sup>.

## Sources of funding

This study received funding from the Universidad Tecnológica de Pereira, Audifarma S.A.

## Conflict of interest statement

The authors declare that they have no conflict of interest.

## Bibliography

1. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP: The First Ten Years "Defining the Problem and Developing Solutions". 2005. [citado: 03-01-2015]. Disponible en: <https://books.google.com.co/books?id=LillmEDgqOAC&pg=PA144&lpg=PA144&dq=The+National+Coordinating+Council+for+Medication+Error+Reporting+and+Prevention.+NCC+MERP:+The+First+Ten+Year+s+%E2%80%9CDefining+the+Problem+and+Developing+Solutions%E2%80%9D.+2005&source=bl&ots=9WoKqyTGBc&sig=MfNUmG1vCdQXmWnLXRYcG8G-MFE&hl=es&sa=X&ved=0CB8Q6AEwAGoVChMI2Kytj9-1xwIVQ5ceCh26Hg8q#v=onepage&q&f=false>
2. Bootman JL, Wolcott J, Aspden P, Cronenwett LR. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series: National Academies Press; 2006. [citado: 03-01-2015]. Disponible en: <http://psnet.ahrq.gov/resource.aspx?resourceID=4053>
3. Gonzales K. Medication administration errors and the pediatric population: a systematic search of the literature. J Pediatr Nurs. 2010; 25(6):555-65.
4. Joolae S, Hajibabae F, Peyrovi H, Haghani H, Bahrani N. The relationship between incidence and report of medication errors and working conditions. Int Nurs Rev. 2011; 58(1):37-44.
5. Santell JP, Hicks RW, McMeekin J, Cousins DD. Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX reporting system. J Clin Pharmacol. 2003; 43(7):760-7.
6. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. Am J Hosp Pharm. 1990; 47(3):555-71.
7. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. Am J Health Syst Pharm. 2002; 59(5):436-46.
8. Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DL, Paulsen L, Ide B, Meier CR, Guglielmo BJ. Systematic review of medication safety assessment methods. Am J Health Syst Pharm. 2011; 68(3):227-40.
9. Brown C, Hofer T, Johal A, Thomson R, Nicholl J, Franklin BD, Lilford RJ. An epistemology of patient safety research: a framework for study design and interpretation. Part 3. End points and measurement. Qual Saf Health Care. 2008; 17(3):170-7.
10. Sanghera I, Franklin B, Dhillon S. The attitudes and beliefs of healthcare professionals on the causes and reporting of medication errors in a UK Intensive care unit. Anaesthesia. 2007; 62(1):53-61.
11. Merino P, Martín MC, Alonso A, Gutiérrez I, Alvarez J, Becerril F; coordinadores del estudio SYREC. Errores de medicación en los servicios de Medicina Intensiva españoles. Med Intensiva. 2013; 37(6):391-9.
12. Machado-Alba JE, Ossa-Ochoa LM, Lotero-Jaramillo N, Valencia-Rojas A. Identification of medication errors in a first level hospital of Pereira, Colombia. Revista Facultad de Medicina. 2013; 61(3):267-73.
13. Cohen H. Protecting patients from harm: reduce the risks of high-alert drugs. Nursing. 2007; 37(9):49-55.
14. Ambrosio L, Pumar-Méndez MJ. Factores del entorno de trabajo que influyen en la ocurrencia de errores de administración de medicación. An Sist Sanit Navar. 2013; 36(1):77-85.
15. Abbasinazari M, Hajhossein Talasaz A, Eshraghi A, Sahraei Z. Detection and management of medication errors in internal wards of a teaching hospital by clinical pharmacists. Acta Med Iran. 2013; 51(7):482-6.
16. Committee on Patient Safety and Quality Improvement. Committee opinion No. 531: improving medication safety. Obstet Gynecol. 2012; 120(2 Pt 1):406-10.
17. Samaranayake NR, Cheung ST, Chui WC, Cheung BM. Technology-related medication errors in a tertiary hospital: a 5-year analysis of reported medication incidents. Int J Med Inform. 2012; 81(12):828-33.
18. Otero MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. Rev Esp Salud Publica. 2003; 77(5):527-40.

## Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia

Un error de medicación (EM) es cualquier evento prevenible que puede causar o llevar a uso inapropiado de medicamentos o daño al paciente<sup>1</sup>. Los EM pueden producirse en cualquier etapa del uso del medicamento y tienen un origen multifactorial, relacionándose con la práctica profesional, productos de salud, procedimientos y sistemas, prescripción, comunicación de órdenes, etiquetado, empaque y nomenclatura de productos, combinación, dispensación, distribución, administración, educación al paciente y personal de salud y monitoreo de uso<sup>2</sup>.

Aunque se desconoce la incidencia real de EM, se considera que son las equivocaciones más comunes que ocurren en el ambiente hospitalario<sup>3</sup>, constituyendo una importante amenaza para la seguridad del paciente<sup>4,5</sup>, que causa reacciones adversas medicamentosas leves o incluso graves y fatales<sup>2</sup>.

Existen numerosos métodos diseñados para la captura y reporte de los EM incluyendo el autorreporte, el reporte de incidencias nuevas, las revisiones de estadísticas, los estudios observacionales y los sistemas que activan herramientas que detectan el error<sup>6-8</sup>; La observación directa parece ser capaz de proveer un mayor número de EM que otros métodos y es el más utilizado, específicamente para los errores en la administración, pero esto requiere de una intensa y costosa labor<sup>9</sup>.

Entre 1999 y 2001 se reportaron de manera espontánea en Estados Unidos 154,816 errores en 403 instituciones de salud en el sistema de reporte MEDMARX. De estos el 91,3% eran errores verdaderos (Categorías B-I), el 64% alcanzó al paciente y el 3% causó algún tipo de daño<sup>5</sup>. En el Reino Unido se estima que los EM causan gastos por £500 millones de libras al año en días adicionales de hospitalización<sup>10</sup>.

En España se encontró que en el 43% de los pacientes ingresados a unidades de cuidado intensivo se había registrado al menos un EM, siendo los más frecuentes los de prescripción (34%) y de administración (28%). Del total de los errores, el 83% se encontraban en las categorías A y B<sup>11</sup>.

En Colombia se creó en el año 2001 el Programa Nacional de Farmacovigilancia que se encarga de la identificación, evaluación, y prevención de las reacciones adversas y los diferentes problemas relacionados con medicamentos<sup>10</sup>. Pero no se cuenta con un programa específico para EM y se carece de datos oficiales sobre su ocurrencia.

En un estudio realizado en un hospital de primer nivel, en una ciudad intermedia de Colombia (Pereira) en el 2012, se encontró que el 47,9% de las prescripciones presentaban dificultades para su interpretación y todas presentaban al menos 1 EM, siendo el más común la falta de registro de la duración de la formulación (97,3%)<sup>12</sup>.

Debido a esto, se trazó como objetivo determinar, clasificar y establecer las variables farmacológicas y sociodemográficas de todos los errores de medicación reportados en

un sistema de farmacovigilancia que evalúa la información de 26 clínicas para pacientes atendidos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo que evaluó las bases de datos sistematizadas de reportes de EM entre el 1 de enero de 2008 y el 12 de septiembre de 2013 de los medicamentos dispensados por la empresa Audifarma S.A., que a esa fecha proveía los servicios farmacéuticos a 26 clínicas y hospitales de 15 ciudades del país. Lo reportes de EM son registrados por médicos, químicos farmacéuticos, enfermeras y regentes de farmacia y luego son evaluados por los químicos farmacéuticos de esta empresa quienes verificaron los datos y los sistematizan utilizando software propio; en la revisión, análisis y conclusiones de los casos, participan profesionales médicos del área de Farmacoepidemiología y un médico farmacoepidemiólogo en los casos necesarios.

Se incluyeron las siguientes variables: 1) Fecha en que ocurrió y en que se reportó el error (día, mes y año); 2) Sitio de ocurrencia: ciudad, hospital; 3) Proceso implicado (administración, dispensación, prescripción y transcripción); 4) Medicamento ordenado 5) Medicamento erróneo 6) Categoría de gravedad del error; 7) Momento de detección del error; 8) Clasificación según taxonomía de NCCMERP por tipo de error, causa y gravedad; 9) Contacto del paciente con el medicamento erróneo; 10) Consumo del medicamento por el paciente.

La categorización del EM, tipo y causas se realizó de acuerdo a la taxonomía definida por el National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)<sup>1</sup>, según las siguientes categorías: La categoría A corresponde a errores potenciales, o circunstancias con capacidad de causarlo. Las siguientes tres corresponden a los errores sin daño; en la categoría B, el error se produce, pero no alcanza al paciente, en la C, el error alcanza a la persona pero no le causa daño y en la D alcanza al paciente, no le causa daño, pero requiere de monitoreo o intervención para comprobar que no lo haya afectado. Cabe la posibilidad que el error cause daño, por lo que la categoría E considera que éste sea temporal y requiera alguna intervención, mientras que en la F también causa un daño temporal, pero prolonga la estancia hospitalaria, en la G el error contribuye a causar un daño permanente y en la H, puede comprometer la vida del paciente y precisa de una intervención para su recuperación. Finalmente la categoría I es aquella en que el error contribuye o causa la muerte del paciente (NCCMERP). Además se utilizó la clasificación ATC para los medicamentos.

Se creó una base de datos de Excel 2010 para consolidar todos los datos en el sistema. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows. Se hicieron análisis univariados y se emplearon las pruebas t de Student o ANOVA para la comparación de variables

cuantitativas y la de  $X^2$  para las categóricas. Se hicieron análisis bivariados para establecer las variables independientes que se asociaron con que el EM alcanzara o no al paciente. Se hizo un análisis mediante regresión logística para establecer que variables se asociaron con que el EM alcanzara o no al paciente y con qué produjera o no daño. Se determinó como nivel de significación estadística una  $P < 0,05$ .

El trabajo recibió según el aval del comité de bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se reportó un total de 9062 EM en 45 servicios farmacéuticos hospitalarios de 26 instituciones (clínicas y hospitales) en 15 ciudades pertenecientes a 13 departamentos (provincias) del país. La ciudad con más reportes fue Bogotá (n=3540, 39,1%), seguido de los departamentos de Antioquia (n= 1698, 18,8%), Valle del Cauca (n= 1476, 16,3%), Cundinamarca (n=515, 5,7%) y Cauca (n=466, 5,1%). Un total de 1955 (21,6%) errores se detectaron el día de su ocurrencia y 6486 (71,6%) entre los días 0 a 10; el promedio de tiempo transcurrido entre la ocurrencia del error y su reporte fue de 9,6 días (DE: 18,4; rango: 0-408 días). El número de reportes de EM por años ha sido creciente y puede verse en la figura 1.

Para el periodo entre Septiembre de 2012 y agosto del 2013 se registró un promedio de 1,61 errores por cama/año (DE: 2,35, rango: 0,08 – 9,52) en 2721 camas de los 26 clínicas u hospitales que registraron errores durante ese periodo. Las características generales de los errores reportados se muestran en la tabla 1.

El 99,7% (n=9034) de los EM no fueron graves y se clasificaron entre las categorías A, B y C (Tabla 1). El 51,9% (n=4707) de los errores ocurrió realmente (categorías B a I), de los cuales el 12,0% (n=567) alcanzó al usuario (categorías C a I). De estos últimos el 22,8% de los pacientes (n=129) consumió el medicamento y causó daño (cate-

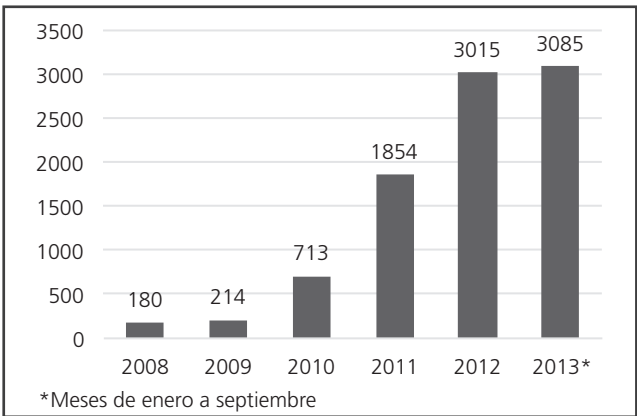


Figura 1. Número de reportes de errores de medicación de pacientes hospitalizados por año, Colombia, 2008-2013.

gorías E a I) a 17 (3%), el cual fue permanente en 2 casos (categorías G a I) y hubo un reporte de categoría I, en que pudo contribuir o resultar en la muerte del paciente.

El proceso implicado en los EM ocurridos (categorías B a I) con mayor frecuencia fue la prescripción (n= 1758, 37,3%), seguido por la dispensación (n= 1737, 36,9%), transcripción (n=970, 20,6%) y por último la administración (n=242, 5,1%).

Se registraron 4 reportes de fórmulas ilegibles sin identificación del medicamento prescrito y 424 principios activos en los 9058 reportes restantes, siendo los más frecuentes el metamizol, omeprazol, ranitidina, metoclopramida y la enoxaparina (ver tabla 3); que pertenecen a 158 subgrupos terapéuticos diferentes, entre los cuales los medicamentos para ulcera péptica y reflujo gastroesofágico, otros analgésicos y antipiréticos, los agentes antitrombóticos y otros antibacterianos betalactámicos (cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos) fueron los más frecuentes (Tabla 2).

La distribución por grupos ATC se muestra en la figura 2 donde los más representativos fueron los antiin-

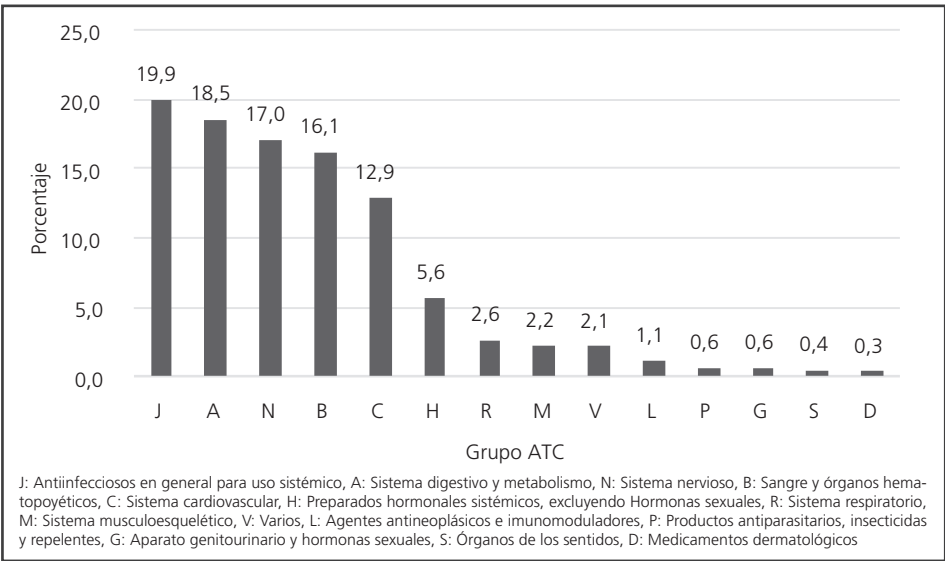


Figura 2. Grupos ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) reportados en errores de medicación en atención hospitalaria, Colombia 2008-2013.

**Tabla 1.** Características generales de los errores de medicación reportados en pacientes atendidos a nivel hospitalario, Colombia 2008-2013

| Categoría                                                                                                                                                    | n    | %     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| <b>Gravedad del EM</b>                                                                                                                                       |      |       |
| A. Circunstancias o eventos que tienen la capacidad de causar un error                                                                                       | 4355 | 48,06 |
| B. Ocurrió un error pero no alcanzó al paciente                                                                                                              | 4140 | 45,69 |
| C. Ocurrió un error que alcanzó al paciente, pero no causó daño                                                                                              | 539  | 5,95  |
| D. Ocurrió un error que alcanzó al paciente y requirió monitoreo para confirmar que no hubo daño al paciente y/o requirió intervención para prevenir el daño | 11   | 0,12  |
| E. Ocurrió un error que contribuyó o resultó en daño temporal al paciente y requirió intervención                                                            | 13   | 0,14  |
| F. Ocurrió un error que contribuyó o resultó en daño temporal al paciente y requirió hospitalización inicial o prolongada                                    | 2    | 0,02  |
| G. Ocurrió un error que requirió intervención para salvar la vida                                                                                            | 1    | 0,01  |
| H. Error que pudo contribuir o resultar en la muerte del paciente                                                                                            | 1    | 0,01  |
| <b>Tipo de EM</b>                                                                                                                                            |      |       |
| Error en la cantidad                                                                                                                                         | 2896 | 33,32 |
| Error en la concentración                                                                                                                                    | 1273 | 14,65 |
| Nombre erróneo del medicamento                                                                                                                               | 1190 | 13,69 |
| Error en la forma farmacéutica                                                                                                                               | 969  | 11,15 |
| Error en la dosificación del medicamento                                                                                                                     | 877  | 10,09 |
| Formula incompleta                                                                                                                                           | 639  | 7,35  |
| Se adicionó un medicamento no ordenado                                                                                                                       | 379  | 4,36  |
| Error en vía de administración                                                                                                                               | 280  | 3,22  |
| Error en la identificación del paciente                                                                                                                      | 146  | 1,68  |
| Formula ilegible                                                                                                                                             | 41   | 0,47  |
| Medicamento contraindicado                                                                                                                                   | 2    | 0,02  |
| <b>Causa del EM</b>                                                                                                                                          |      |       |
| Factores humanos                                                                                                                                             | 2332 | 78,84 |
| Problemas de interpretación de las prescripciones                                                                                                            | 328  | 11,09 |
| Confusión en los nombres de los medicamentos                                                                                                                 | 218  | 7,37  |
| Problemas en el etiquetado/envasado/diseño                                                                                                                   | 48   | 1,62  |
| Problemas en los equipos y dispositivos                                                                                                                      | 18   | 0,61  |
| Confusión en el nombre/apellidos de los pacientes                                                                                                            | 14   | 0,47  |
| <b>Momento de detección del EM</b>                                                                                                                           |      |       |
| Alistamiento                                                                                                                                                 | 2604 | 28,74 |
| Revisión de la fórmula médica                                                                                                                                | 2315 | 25,55 |
| Dispensación                                                                                                                                                 | 2091 | 23,07 |
| Entrega o posteriores                                                                                                                                        | 983  | 10,85 |
| Por el usuario                                                                                                                                               | 700  | 7,72  |
| Revisión del paciente                                                                                                                                        | 320  | 3,53  |
| Dosificación                                                                                                                                                 | 31   | 0,34  |
| Otros                                                                                                                                                        | 18   | 0,2   |

EM: Error de medicación.

fecciosos en general para uso sistémico, seguidos de los del sistema digestivo y metabolismo, sistema nervioso y los de sangre y órganos hematopoyéticos. En el 20,1% de los casos (n=1819) el medicamento seleccionado era diferente al prescrito inicialmente, de los cuales el

76,1% (n=1385) era de diferente subgrupo y el 43,5% (n=792) de diferente grupo ATC. El 9,1% (n=166) de estos medicamentos tuvo contacto con el paciente.

Los errores relacionados con los procesos de administración, los grupos farmacéuticos de sistema muscu-

**Tabla 2.** Principales 15 subgrupos terapéuticos reportados en errores de medicación en pacientes atendidos a nivel hospitalario, Colombia 2008-2013

|      | Subgrupos terapéuticos                                                                 | Frecuencia | %    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|
| A02B | Medicamentos para ulcera péptica y reflujo gastroesofágico                             | 736        | 8,13 |
| N02B | Otros analgésicos y antipiréticos                                                      | 715        | 7,89 |
| B01A | Agentes antitrombóticos                                                                | 561        | 6,19 |
| J01D | Otros antibacterianos betalactámicos (Cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos) | 535        | 5,91 |
| J01C | Penicilinas                                                                            | 519        | 5,73 |
| H02A | Corticosteroides para uso sistémico                                                    | 388        | 4,28 |
| B05X | Aditivos para soluciones intravenosas                                                  | 357        | 3,94 |
| N02A | Opioides                                                                               | 330        | 3,64 |
| A03F | Propulsivos                                                                            | 312        | 3,44 |
| B05C | Soluciones de irrigación                                                               | 247        | 2,73 |
| N03A | Antiepilépticos                                                                        | 188        | 2,08 |
| B05B | Soluciones intravenosas                                                                | 176        | 1,94 |
| J01F | Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas                                            | 174        | 1,92 |
| C03C | Diuréticos de techo alto                                                               | 172        | 1,90 |
| M01A | Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos                           | 152        | 1,68 |

loesquelético, de órganos de los sentidos, de aparato genitourinario y hormonas sexuales y los antiinfecciosos para uso sistémico, además, los EM ocurridos en Cauca, Antioquia y Bogotá y los errores causados por problemas en la interpretación de prescripciones aumentaron de manera estadísticamente significativa el riesgo de que el error alcanzara al paciente, mientras que los errores de

transcripción, prescripción y selección de la cantidad del medicamento disminuían este riesgo (Tabla 4).

## Discusión

Esta es la primera descripción que se realiza en Colombia sobre los EM en el ambiente hospitalario en general, mostrando que aunque la mayoría de los errores son leves, estos se relacionan con medicamentos utilizados comúnmente dentro de la práctica clínica y su probabilidad de alcanzar al paciente es mucho mayor cuando se presentan errores durante la administración. Estos resultados permitirán establecer procesos y determinar las causas prioritarias sobre los cuales enfocar los esfuerzos de prevención y detección de los EM.

Casi la totalidad de los errores de medicación no alcanzaron al paciente, poco más de la mitad (51,1%) de ellos ocurrió realmente y el 0,36% causó daño al paciente, mientras que en EEUU solo el 9,8% de los errores no ocurrió y el 3% causó daño al paciente, por lo que aunque hubo un mayor número de errores reales, finalmente una proporción pequeña de los casos produjo daño en ambos casos<sup>5</sup>. Aun así, se desconoce si realmente estas proporciones son ciertas o a medida que aumenta la gravedad del error, se reduce su reporte por lo que son necesarios estudios de observación al respecto.

Los medicamentos principalmente relacionados con la ocurrencia de errores difieren a los reportados en Estados Unidos, donde las insulinas fueron los más comunes durante los 3 años de observación mientras en el presente estudio no estuvieron entre los medicamentos principales, diferencia que plantea la necesidad de revisar la manera

**Tabla 3.** Principios activos reportados con mayor frecuencia en errores de medicación de pacientes atendidos a nivel hospitalario, Colombia 2008-2013

| Medicamento                     | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------------|------------|------------|
| Metamizol                       | 386        | 4,3        |
| Omeprazol                       | 358        | 4,0        |
| Ranitidina                      | 345        | 3,8        |
| Metoclopramida                  | 308        | 3,4        |
| Enoxaparina <sup>a</sup>        | 280        | 3,1        |
| Paracetamol                     | 272        | 3,0        |
| Tramadol <sup>a</sup>           | 251        | 2,8        |
| Cloruro de sodio                | 247        | 2,7        |
| Ampicilina sulbactam            | 194        | 2,1        |
| Furosemida                      | 172        | 1,9        |
| Cefazolina                      | 153        | 1,7        |
| Losartan                        | 135        | 1,5        |
| Dexametasona                    | 133        | 1,5        |
| Cloruro de potasio <sup>a</sup> | 132        | 1,5        |
| Agua destilada <sup>a</sup>     | 128        | 1,4        |

<sup>a</sup>Medicamento de alto riesgo



**Tabla 4.** *Análisis multivariado de las variables relacionadas con ocurrencia de un error que alcance al paciente hospitalizado, Colombia 2008-2013*

| Categorías                                        | n   | %     | p      | OR    | IC 95% Mínimo Máximo |
|---------------------------------------------------|-----|-------|--------|-------|----------------------|
| Proceso implicado                                 |     |       |        |       |                      |
| Administración                                    | 204 | 84,3% | <0,001 | 45,18 | 20,253 - 100,804     |
| Transcripción                                     | 49  | 5,1%  | <0,001 | 0,23  | 0,117 - 0,444        |
| Prescripción                                      | 108 | 6,1%  | <0,001 | 0,41  | 0,263 - 0,641        |
| Grupo ATC                                         |     |       |        |       |                      |
| M. Sistema musculo esquelético                    | 19  | 9,6%  | 0,001  | 3,94  | 1,705 - 9,125        |
| S. Órganos de los sentidos                        | 6   | 15,8% | 0,038  | 4,52  | 1,085 - 18,823       |
| G. Aparato genitourinario y hormonas sexuales     | 12  | 22,6% | 0,001  | 9,23  | 2,537 - 34,088       |
| J. Antiinfecciosos en general para uso sistémico  | 159 | 8,8%  | <0,001 | 2,08  | 1,384 - 3,118        |
| Sitio de ocurrencia                               |     |       |        |       |                      |
| Cauca                                             | 152 | 32,6% | <0,001 | 4,47  | 2,397 - 8,339        |
| Antioquia                                         | 181 | 10,7% | <0,001 | 2,60  | 1,563 - 4,334        |
| Bogotá                                            | 92  | 2,6%  | <0,001 | 2,18  | 1,357 - 3,497        |
| Causa del error                                   |     |       |        |       |                      |
| Problemas de interpretación de las prescripciones | 50  | 15,2% | 0,015  | 1,92  | 1,133 - 3,243        |
| Tipo de EM                                        |     |       |        |       |                      |
| Error en la cantidad                              | 27  | 0,9%  | <0,001 | 0,20  | 0,098 - 0,425        |

EM: Error de medicación, OR: Odds Ratio, IC 95%: Intervalo de confianza 95%.

en la que se registra la aplicación de insulinas en el ambiente hospitalario, teniendo en cuenta que su prescripción generalmente va ajustándose de manera dinámica durante la hospitalización, por lo que requiere un sistema diferente de prescripción. Se reporta usualmente en formatos diferentes al resto de medicamentos. Por otro lado, en ambas listas se encontraron furosemida, opioides, cloruro de potasio y heparinas, siendo estos tres últimos considerados como grupos farmacéuticos de alto riesgo<sup>1</sup>.

El Institute for Safe Medication Practices (ISMP) considera que los medicamentos de alto riesgo deben ser priorizados en la prevención del riesgo de EM, implementando estrategias como la estandarización de la prescripción, del almacenamiento, la preparación y la administración, facilitando una mejora del acceso a información, reduciendo las limitaciones de acceso, garantizando el uso de etiquetas adicionales y disminuyendo el empleo de redundancias en el proceso para este tipo de medicamentos<sup>13</sup>.

La clasificación de los EM propuesta por el NCCMERP divide los errores en los que ocurrieron realmente y los que no<sup>1</sup>, sin embargo esta clasificación no permite establecer las condiciones que aumentan la probabilidad de exposición del paciente al error y por ende al daño, las cuales podrían guiar el enfoque hacia el cual dirigir los esfuerzos de prevención de EM.

Los EM de administración representaron solo el 5,1% del total de los ocurridos, sin embargo el 84,3% de estos alcanzaron al paciente, encontrándose como el factor de riesgo más importante para este contacto (OR: 45,2). En una revisión de literatura se encontró que la ocurrencia

de este tipo de errores se relacionaba principalmente con tres causas: las distracciones, las interrupciones, y la sobrecarga de trabajo, situaciones prevenibles mediante estrategias en el entorno de trabajo<sup>14</sup>. Una revisión de los reportes de EM existentes en Irán encontró una prevalencia de EM que varía del 14,3% al 70% durante la etapa de administración del medicamento según la unidad de observación, encontrando que los errores en la dosis administrada eran mayores en estudiantes de enfermería (17,4%-37,7%) que en enfermeras profesionales (7,7%-27%)<sup>15</sup>, sugiriendo que el nivel de experiencia podría ser otro factor determinante para este tipo de errores, y en este estudio muchos de los hospitales son escenario de práctica de escuelas de formación en enfermería.

Los problemas en la interpretación de las prescripciones tienen mayor riesgo de alcanzar al paciente, por lo que es necesario realizar intervenciones dirigidas a mitigar este error, las cuales pueden incluir cambios en los hábitos de prescripción de los médicos y la incorporación de sistemas de prescripción electrónicos. Aunque no se cuenta con datos sobre el sistema utilizado para la generación de prescripciones en los hospitales incluidos en este estudio, Otro aspecto a tener en cuenta es que aunque los sistemas tecnológicos se están utilizando de manera creciente para la reducción de errores en la prescripción y transcripción<sup>16</sup>, un estudio realizado en Hong Kong entre 2006 y 2010 mostró que el 17,1% de los EM detectados se relacionaban con tecnologías; de los cuales solo el 1,9% era debido a errores en los equipos mientras que el 98,1% se debían a factores socio-técnicos, lo que



demuestra que la interacción entre el humano y máquina es un proceso crítico para la generación de EM<sup>17</sup>.

El bajo número de errores por cama/año no coincide con las estimaciones que se han hecho en trabajos previos sobre la incidencia de EM, llegando a reportarse en todas las prescripciones observadas en un hospital de primer nivel en Colombia<sup>12</sup> e incluso de 1,98 errores por paciente hospitalizado en Irán<sup>15</sup>. Esta discrepancia sugiere que es necesario crear estrategias para aumentar la detección y el reporte de los EM con el fin de desarrollar mecanismos que los reduzcan<sup>5</sup>.

La limitación más importante del presente estudio es que el registro de los EM está basado en el reporte espontáneo de los responsables de la atención sanitaria lo que puede resultar en un subregistro. Además recoge información de solo unas 26 clínicas y hospitales, con lo que no puede reflejar la realidad de lo que ocurre en todo el país. Finalmente, debido a que se reportaron muy pocos errores que causaran daño al paciente, no fue posible caracterizarlos. Sin embargo, tiene fortalezas fundamentadas en la existencia de un sistema de farmacovigilancia que registra su ocurrencia y que cuenta con personal entrenado para hacer el seguimiento de los casos reportados.

Los EM son un problema creciente y se han convertido en tema prioritario para las autoridades sanitarias de países como Estados Unidos, Australia, Gran Bretaña y Canadá debido al elevado costo asistencial y económico que representan<sup>18</sup>. El presente trabajo permite una primera aproximación a este problema en Colombia, aún así el número de errores reportado por cada institución fue bajo, lo que demuestra que sigue siendo necesario reforzar los sistemas de farmacovigilancia.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que durante la elaboración del estudio se encontraban trabajando en la empresa Audifarma SA, propietaria de los datos de la investigación, sin que eso tuviese repercusión en el procesamiento o interpretación de datos.

## Bibliografía

1. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP: The First Ten Years "Defining the Problem and Developing Solutions". 2005.

2. Bootman JL, Wolcott J, Aspden P, Cronenwett LR. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series: National Academies Press; 2006.
3. Gonzales K. Medication administration errors and the pediatric population: a systematic search of the literature. *Journal of pediatric nursing*. 2010;25(6):555-65.
4. Joolae S, Hajibabae F, Peyrovi H, Haghani H, Bahrani N. The relationship between incidence and report of medication errors and working conditions. *International nursing review*. 2011;58(1):37-44.
5. Santell JP, Hicks RW, McMeekin J, Cousins DD. Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MED-MARX reporting system. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43(7):760-7.
6. Allan E, Barker K. Fundamentals of medication error research. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1990;47(3):555-71.
7. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002;59(5):436-46.
8. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Schwappach DL, Paulsen L, Ide B, Meier CR, et al. Systematic review of medication safety assessment methods. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(3):227-40.
9. Brown C, Hofer T, Johal A, Thomson R, Nicholl J, Franklin B, et al. An epistemology of patient safety research: a framework for study design and interpretation. Part 3. End points and measurement. *Quality and Safety in Health Care*. 2008;17(3):170-7.
10. Sanghera I, Franklin B, Dhillon S. The attitudes and beliefs of health-care professionals on the causes and reporting of medication errors in a UK Intensive care unit. *Anaesthesia*. 2007;62(1):53-61.
11. Merino P, Martín M, Alonso A, Gutiérrez I, Álvarez J, Becerril F. Medication errors in Spanish intensive care units. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2013;37(6):391-9.
12. Machado-Alba JE, Ossa-Ochoa LM, Lotero-Jaramillo N, Valencia-Rojas A. Identification of medication errors in a first level hospital of Pereira, Colombia. *Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia*. 2013;61(3):267-73.
13. Cohen H. Reduce the risks of high-alert drugs. *Nursing* 2013. 2007;37(9):49-55.
14. Ambrosio L, Pumar-Méndez M. Factores del entorno de trabajo que influyen en la ocurrencia de errores de administración de medicación The role of work context factors in medication administration errors. *An Sist Sanit Navar*. 2013;36(1):77-85.
15. Abbasnazar M, Talasaz AH, Eshraghi A, Sahraei Z. Detection and management of medication errors in internal wards of a teaching hospital by clinical pharmacists. *Acta Medica Iranica*. 2013;51(7):482-6.
16. Committee Opinion No. 531: Improving Medication Safety. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;120(2, Part 1):406-10.
17. Samaranayake N, Cheung S, Chui W, Cheung B. Technology-related medication errors in a tertiary hospital: a 5-year analysis of reported medication incidents. *International Journal of Medical Informatics*. 2012;81(12):828-33.
18. Otero MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública*. 2003;77(5):527-40.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

# Efficacy and safety of alendronic acid in the treatment of osteoporosis in children

## Efectividad y seguridad del ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis infantil

Alberto Martín Siguero, Vera Lucía Áreas Del Águila, María Teresa Franco Sereno, Ana Isabel Fernández Marchante, Raúl Pérez Serrano and Carmen Encinas Barrios

Pharmacy Unit, Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real), Spain.

### Abstract

**Objectives:** to describe the efficacy and safety of the off-label use of alendronate in the treatment of osteoporosis in children and adolescents.

**Method:** a retrospective study (2008-2014) of all patients under 18 years who were dispensed alendronate for this indication. The criteria for initiating treatment were: bone mineral density with a Z-score  $\leq -2.5$  SD, a past history of bone fractures without a previous traumatism, and persistent pain. The variables collected were: demographic, treatment-related, clinical, and safety data. The treatment was considered to be effective when there was an increase in bone mineral density up to a Z-score  $> -2.5$  SD.

**Results:** a total of 12 patients, 8 of them male, with a mean age of 11 years ( $\pm 3$  SD), were treated with alendronate. After a mean time of treatment of 2.15 years ( $\pm 1.2$  SD), there was an increase in bone mineral density in all patients, 9 of which achieved a Z-score  $> -2.5$  SD, so the drug was considered effective in 75% of cases. No patient had bone fractures or expressed adverse effects during treatment.

**Conclusions:** alendronate increased bone mineral density and was well tolerated in all patients, therefore it could be considered as a therapeutic option in the treatment of osteoporosis in children.

### KEYWORDS

Alendronate; Osteoporosis; Paediatrics; Bone density; Treatment

### Resumen

**Objetivos:** describir la efectividad y seguridad del uso de ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis en niños y adolescentes, en condiciones distintas a las autorizadas en la ficha técnica.

**Métodos:** estudio retrospectivo (2008-2014) de todos los pacientes menores de 18 años a los que se dispensó ácido alendrónico para esta indicación. Los criterios para iniciar tratamiento fueron: densidad mineral ósea con puntuación Z-score  $\leq -2,5$  DE, antecedentes de fracturas óseas sin traumatismo previo y dolor persistente.

Las variables recogidas fueron: demográficas, de tratamiento, clínicas y de seguridad. Se consideró efectividad del tratamiento al aumento de la densidad mineral ósea hasta obtener Z-score  $> -2,5$  DE.

**Resultados:** un total de 12 pacientes, 8 varones, con una media de edad de 11 años ( $\pm 3$  DE), fueron tratados con ácido alendrónico. Tras un tiempo medio de tratamiento de 2,15 años ( $\pm 1,2$  DE), se produjo aumento de la densidad mineral ósea en todos los pacientes, 9 de los cuales obtuvieron Z-score  $> -2,5$  DE, por lo que el fármaco se consideró efectivo en el 75% de los casos. Ningún paciente presentó fracturas óseas ni manifestó efectos adversos durante el tratamiento.

**Conclusiones:** el ácido alendrónico incrementó la densidad mineral ósea y se toleró bien en todos los pacientes, por lo que se podría considerar como opción terapéutica en el tratamiento de la osteoporosis infantil.

### PALABRAS CLAVE

Alendrónico; Osteoporosis; Pediatría; Densidad ósea; Tratamiento

Farm Hosp. 2015;39(6):350-357

Farm Hosp. 2015;39(6):350-357

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amsiguero@sescam.jccm.es (Alberto Martín Siguero).

## Contribution to scientific literature

The present article intends to analyze the efficacy and safety of a drug currently positioning itself as first line treatment for paediatric osteoporosis due to its oral administration, but with a still limited experience of use. This series of cases demonstrates that its efficacy is high, without any noteworthy adverse effects, and therefore it appears as a valid therapeutic option.

## Introduction

Alendronic acid (AA) is a biphosphonate; its primary mechanism of action consists in bone reabsorption by binding to the hydroxyapatite crystals in the bone matrix, thus turning it more resistant to the action of osteoclasts<sup>1</sup>. Its indication, according to the product specifications, is for osteoporosis treatment in post-menopausal women, in order to prevent fractures<sup>2</sup>.

Its use in patients under 18-year-of age is conducted outside of its authorization ("*off-label*")<sup>3</sup> for treatment of osteoporosis caused by a reduction in mobility (Duchenne Muscular Dystrophy<sup>4</sup>, cerebral palsy in children, "*spina bifida*", and bone marrow lesions), bone defect (*osteogenesis imperfecta*, idiopathic juvenile osteoporosis), chronic inflammation (juvenile idiopathic arthritis, systemic erythematosus lupus, bowel inflammatory disease), malnourishment, and bone toxicity of drugs such as glucocorticoids.

Besides calcium and Vitamin D supplements, there are currently no pharmacological treatments for osteoporosis with efficacy and confirmed safety in paediatric patients. There is limited experience with biphosphonates at this age, because they have been studied in reduced groups of patients<sup>4</sup>, and good response has been obtained mainly with intravenous pamidronate in *osteogenesis imperfecta*, though oral AA has started to be used with similar results and no need for hospitalization<sup>5</sup>. Its efficacy and long-term safety are not enough, and therefore its widespread use has not been recommended<sup>6</sup>. The patients who would benefit from treatment would be those with a reduction in Bone Mineral Density (BMD) ( $Z\text{-score} \leq -2.5$  standard deviations (SD) adjusted according to age and gender), and with previously existing associated symptoms, such as fractures caused by low intensity trauma, vertebral compressions, or disabling bone pain<sup>7</sup>.

Because this is a use outside its approved indication, it is dispensed through the Hospital Pharmacy Unit, according to Royal Decree 1015/2009<sup>8</sup> and the rules by the Pharmacy Committee in each centre, following the rules by Organic Law 15/1999 for Personal Data Protection. In our hospital, the Outpatient Area Pharmacist must prepare a report before dispensation, which analyzes the need for the medication according to criteria for treatment initiation; this must then be authorized by the Hospital Management.

The objective of the study was to describe the efficacy and safety of the off-label use of AA for osteoporosis treatment in children and adolescents outside its approved indication.

## Methods

An observational retrospective study in a third level hospital, including all patients under 18-year-old who were administered AA every two months in the Outpatient Area of the Hospital Pharmacy, between March, 2008 (first dispensation conducted) and August, 2014. Criteria for treatment initiation were: BMD with a  $Z\text{-score} \leq -2.5$  SD, a history of bone fractures without previous traumatism, and persistent lumbar and lower limb pain.

The variables collected were:

Demographic: Gender and age at treatment initiation.

Treatment-related: Dosing, treatment duration, treatment compliance, and drugs previously and/or concomitantly used.

Clinical: Besides the basal condition, variables determining efficacy were collected, such as BMD at treatment initiation and completion. BMD was measured through bone densitometry in lumbar spine (L2-L4) through  $Z\text{-score}$  according to age and gender. Treatment was considered effective when there was a BMD increase up to a  $Z\text{-score}$  over  $-2.5$  SD was achieved.

Safety-related: Presence of bone fractures, as well as calcium-phosphate metabolism parameters (CPMP) (calcium, phosphate, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, plasma levels of 25-hydroxyvitamin D3, and calciuria), for an early detection of any potential hypocalcemia, the most severe and relevant adverse effect by this drug.

In order to monitor clinical and safety variables, initial clinical and lab test controls were conducted every 4-6 months, and bone densitometry tests every 6-12 months.

The application for dispensation to outpatients (Athos-APD<sup>®</sup>) was used for identification of patients and anonymized data collection, and the clinical records from the Paediatric Units recorded in the electronic clinical record (Mambrino<sup>®</sup>) were used for information about patient evolution.

All patients received information at the Pharmacy Care Unit, about the adequate way of administration for the AA tablet, without food and without lying down once taken, in order to prevent the symptoms derived from its ability to cause local irritation in the upper digestive tract mucosa, particularly dyspepsia, abdominal pain, or acid reflux<sup>2,3</sup>. At each dispensation, follow-up for BMD and phosphate & calcium metabolism was conducted, as well as detection of potential adverse effects, and treatment compliance measurement through the indirect method of dispensation records; treatment compliance was considered if over 90%.

A descriptive analysis was conducted, where the continuous variables with normal distribution were expressed as mean value with SD.

## Results

Twelve (12) patients, 8 of them male, with 11-year-old as mean age ( $\pm 3$  SD), were treated with AA. The dosing used for all patients was 10 mg/day. The mean treatment duration was 2.15 years ( $\pm 1,2$  SD). All patients were considered compliant. One patient was previously treated with intravenous pamidronate. Concomitant treatments were: calcium in combination with Vitamin D (3 patients), deflazacort drops (3), phenylbutyrate and carnitine with protein restriction (1), and no treatment in the remaining 5 patients.

Basal conditions were: Duchenne Muscular Dystrophy (4 patients), *osteogenesis imperfecta* (3), encephalopathy (2), spinal muscular atrophy (1), agenesis of the corpus callosum (1), and Crohn's Disease (1). (Table 1)

There was BMD increase in all patients. The initial mean BMD was  $-3.7$  ( $\pm 1.2$  SD), and the final mean BMD in the collected period was  $-1,7$  ( $\pm 1,4$  SD). Ten patients ended treatment due to improvement according to clinical report, and 2 continued active at the study completion: one of them had to reinstate treatment due to worsening. At the end of treatment, 9 out of 12 patients achieved a BMD with a Z-score over  $-2,5$  SD, and therefore the drug was considered effective in 75% of patients.

No patients presented bone fractures during treatment. In lab test controls, CPMPs remained within normality in all cases. AA was well tolerated, and no adverse effects associated were detected.

## Discussion

There are various studies supporting the use of AA in paediatric osteoporosis secondary to neuromuscular conditions<sup>4,6,9</sup>, *osteogenesis imperfecta*<sup>1,5,10,11</sup>, connective tissue diseases<sup>12</sup> or Crohn's Disease<sup>13</sup>. In all these studies, as well as in this one, a BMD increase has been observed, with a reduction in the number of fractures.

Regarding AA dosing, 10 mg/day<sup>1,7,10,11,13</sup> are used in the majority of studies, including ours, with a variation between 0.2 y 0.3 mg/kg/day.

There are no specific recommendations about treatment duration, but its efficacy and safety have been confirmed during a 3-year period<sup>14</sup>. Even though the mean time for use of biphosphonates in this study has been slightly over two years, patients with over four years of treatment duration were also included.

The limited mobility of the majority of the patients in the study leads them to present BMD reduction, as well as an alteration in the trabecular microarchitecture, particularly at vertebral level<sup>15</sup>. However, other factors can have an impact on the pathogenesis of osteoporosis

in these patients, such as limited exposure to sunlight, a diet with protein restriction (such as the case of the patient with encephalopathy due to citrullinemia), a reduction in the intake of dairy products (and therefore, of calcium), and the use of other associated treatments, such as glucocorticoids<sup>4,6</sup>. The latter are used in Duchenne Muscular Dystrophy in order to improve muscular strength at short-term, though they inhibit osteoblastogenesis, they stimulate osteoclastogenesis, and cause a negative balance of calcium in the body<sup>16</sup>. Deflazacort causes a lower loss of bone mass than prednisone or methylprednisolone, and therefore it is the glucocorticoid more widely used in these patients<sup>4</sup>.

Although intravenous pamidronate is the most widely used biphosphonate for paediatric patients, particularly for osteogenesis imperfecta, a similar increase in BMD has been described with AA<sup>5</sup>. Given that AA is an oral treatment, no hospitalization is required, and this can lead to an improvement in the quality of life of these patients, higher self-sufficiency, and a more efficient use of healthcare resources<sup>1,5</sup>.

All patients demonstrated treatment compliance, and no adverse effects caused by AA were detected, either of tolerability or alterations in the phosphate & calcium metabolism. However, due to the study methodology (retrospective, with clinical record information and treatment compliance measured through a single method), it is possible that these data might be underestimated, and some cases of lack of compliance and/or mild adverse effects might have gone undetected<sup>6</sup>.

The study outcomes cannot be extended to all paediatric ages, because no <7-year-old patients were included, and due to the small sample size. It would be necessary to design clinical trials with a higher number of patients, in order to learn about the real efficacy and safety of this drug in paediatric patients, as well as the adequate moment to initiate and interrupt treatment.

As a conclusion, AA increased BMD and was well tolerated in all patients; therefore, it could be considered as a therapeutic option for treatment of paediatric osteoporosis.

## Bibliography

1. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. Indian Ped. 2008; 45(2):106-9.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Fosamax®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
3. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2012. Alendronato. Disponible en : <http://www.pediamécum.es>. Consultado en 26/08/2014.
4. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de la Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis secundaria a la distrofia muscular de Duchenne. An Pediatr (Barc). 2011;74(2):122-5.
5. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res. 2006;21:132-40.

**Table 1.** Characteristics of patients and evolution with treatment

| Gender  | Age of treatment initiation (in years) | Cause of osteoporosis    | Basal condition                                      | Date of initiation / end       | Time of treatment (in years) | Initial BMD Z-score | Final BMD Z-score | Associated treatment                                   |
|---------|----------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|
| Male    | 8                                      | Prolonged immobilization | Duchenne Muscular Dystrophy                          | March, 2008/ February, 2011    | 2.9                          | -3.2                | -0.4              | Deflazacort                                            |
| Male*   | 10                                     | Reduction in mobility    | Duchenne Muscular Dystrophy                          | March, 2008/ August, 2010      | 2.4                          | -2.6                | -1.7              | No                                                     |
|         |                                        |                          |                                                      | May, 2012/ August, 2014        | 2.3                          | -2.5                | -1.1              |                                                        |
| Male    | 15                                     | Prolonged immobilization | Duchenne Muscular Dystrophy                          | October, 2008/ December, 2009  | 1.2                          | -5.3                | -3.8              | Deflazacort                                            |
| Male    | 8                                      | Prolonged immobilization | Encephalopathy due to metabolopathy (citruellinemia) | September, 2009/ October, 2013 | 4                            | -5.5                | -1.9              | Protein-restricted diet; phenylbutyrate and carnitine. |
| Male*   | 13                                     | Prolonged immobilization | Agnesis of the Corpus Callosum                       | March, 2010/ August, 2014      | 4.5                          | -5                  | -2.9              | Calcium + Vitamin D                                    |
| Male    | 7                                      | Reduction in mobility    | Duchenne Muscular Dystrophy                          | August, 2010/ June, 2011       | 0.8                          | -2.7                | 0.2               | Deflazacort                                            |
| Female  | 12                                     | Bone defect              | Osteogenesis imperfecta                              | October, 2011/ July, 2014      | 2.8                          | -5.5                | -2.2              | Calcium + Vitamin D                                    |
| Male ** | 8                                      | Bone defect              | Osteogenesis imperfecta                              | May, 2010/ September, 2011     | 1.2                          | -2.8                | -1.6              | No                                                     |
| Female  | 10                                     | Bone defect              | Osteogenesis imperfecta                              | March, 2010/ February, 2011    | 0.9                          | -3                  | -1.4              | No                                                     |
| Female  | 12                                     | Chronic inflammation     | Crohn's Disease                                      | August, 2009/ December, 2011   | 2.3                          | -3.4                | -0.7              | Calcium + Vitamin D                                    |
| Male    | 16                                     | Prolonged immobilization | Spinal muscular atrophy                              | March, 2009/ May, 2011         | 2.2                          | -2.6                | -2.4              | No                                                     |
| Female  | 13                                     | Reduction in mobility    | Encephalopathy due to VACTERL sequence               | March, 2013/ December, 2013    | 0.6                          | -4.2                | -3.7              | No                                                     |

Mean age at treatment initiation: 11 years ( $\pm 3$  SD)Mean time of treatment: 2.15 years ( $\pm 1.21$  SD)Initial mean BMD:  $-3.7 (\pm 1.2$  SD)Final mean BMD:  $-1.7 (\pm 1.4$  SD)

\* Patients active at the study cut-off point.

\*\* Patient who had previously received 8 cycles of IV pamidronate.

Z-score: Number of standard deviations (SD) of a patient based on the mean BMD in the population of the same age and gender.



6. Palomo Atance E, Medina Cano E, López López CM, Vivar del Hoyo P, Martín Campagne E, Ballester Herrera MJ. Osteoporosis en pacientes con movilidad reducida: respuesta al tratamiento con alendronato. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5(1):29-35.
7. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb; 94(2):400-9.
8. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (BOE nº 174 de 20 de Julio de 2009).
9. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yesilyurt O *et al*. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(2):283-6.
10. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, Dastous J, Gales PE, Grogan D *et al*. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):355-64.
11. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R *et al*. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005; 25:786-91.
12. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A *et al*. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1960-6.
13. Palomo Atance E, López López CM, Ballester Herrera MJ, Martín Campagne E, Giralt Muiña P. Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4(1):99-104.
14. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Borrowman N, Gaboury I *et al*. Tratamiento con bifosfonatos para niños y adolescentes con osteoporosis secundaria. (Revisión Cochrane traducida). The Cochrane Plus, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
15. Munns CF, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5:262-72.
16. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S166-74.

## Aportación a la literatura científica

El presente artículo pretende analizar la efectividad y seguridad de un fármaco que está posicionándose actualmente como primera línea en el tratamiento de la osteoporosis infantil por su administración oral, pero en el que aún la experiencia es reducida. Esta serie de casos demuestra que su efectividad es elevada, sin efectos adversos reseñables, por lo que parece una opción terapéutica válida.

## Introducción

El ácido alendróico (AAL) es un bifosfonato cuyo mecanismo de acción principal consiste en inhibir la reabsorción ósea al adherirse a los cristales de hidroxapatita de la matriz ósea, haciéndola más resistente a la acción de los osteoclastos<sup>1</sup>. Está indicado, según ficha técnica, en el tratamiento de la osteoporosis de las mujeres postmenopáusicas para prevenir fracturas<sup>2</sup>.

Su uso en menores de 18 años se realiza en condiciones distintas a las autorizadas ("off-label")<sup>3</sup> para el tratamiento de la osteoporosis causada por disminución de la movilidad (distrofia muscular de Duchenne<sup>4</sup>, parálisis cerebral infantil, espina bífida y lesiones medulares), defecto óseo (osteogénesis imperfecta, osteoporosis idiopática juvenil), inflamación crónica (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal), desnutrición y osteotoxicidad de fármacos como glucocorticoides.

En la actualidad, aparte de los suplementos de calcio y vitamina D, no existen tratamientos farmacológicos para osteoporosis con eficacia y seguridad contrastada en la edad pediátrica. La experiencia con bifosfonatos en esta edad es escasa y limitada ya que se han estudiado en grupos reducidos de pacientes<sup>4</sup>, obteniendo buena respuesta

principalmente con el pamidronato intravenoso en osteogénesis imperfecta, aunque ha comenzado a emplearse el AAL oral con resultados similares y sin necesidad de hospitalización<sup>5</sup>. La eficacia y seguridad a largo plazo son insuficientes por lo que no se recomienda su uso generalizado<sup>6</sup>. Los pacientes que se beneficiarían del tratamiento serían aquellos con una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) ( $Z\text{-score} \leq -2,5$  desviaciones estándar (DE) ajustado a edad y sexo) y con existencia previa de síntomas asociados, como fracturas ante traumatismos de baja intensidad, compresiones vertebrales o dolor óseo incapacitante<sup>7</sup>.

Como se trata de un uso en condiciones distintas a las autorizadas, la dispensación se realiza a través del Servicio de Farmacia del Hospital en cumplimiento de lo establecido en el Real Decreto 1015/2009<sup>8</sup> y la Comisión de Farmacia y Terapéutica del centro, preservando lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. En nuestro Hospital, el farmacéutico del área de Pacientes Externos elabora un informe previo a la dispensación que analiza la necesidad del medicamento de acuerdo a criterios para iniciar tratamiento y que es preciso para que sea autorizado por la Dirección del Hospital.

El objetivo del estudio fue describir la efectividad y seguridad del uso de AAL en el tratamiento de la osteoporosis en niños y adolescentes, en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica.

## Métodos

Estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel de todos los pacientes menores de 18 años a los que se dispensó AAL cada dos meses en el área de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia entre Marzo de 2008 (primera dispensación realizada) y Agosto de 2014. Los criterios para iniciar tratamiento fueron: DMO



con un  $Z\text{-score} \leq -2,5$  DE, antecedentes de fracturas óseas sin traumatismo previo y dolor persistente a nivel lumbar y en miembros inferiores.

Las variables recogidas fueron:

Demográficas: sexo y edad al inicio del tratamiento.

De tratamiento: dosis, duración del tratamiento, adherencia al mismo y fármacos empleados previamente y/o concomitantes.

Clínicas: además de la enfermedad de base, se registraron variables determinantes de la efectividad, como la DMO al inicio y al final del tratamiento. La DMO se midió por densitometría en columna lumbar (L2-L4) mediante puntuación  $Z\text{-score}$  para edad y sexo. Se consideró efectividad del tratamiento al aumento de la DMO hasta obtener una puntuación  $Z\text{-score}$  superior a  $-2,5$  DE.

De seguridad: presencia de fracturas óseas, así como parámetros del metabolismo fosfocálcico (PMFC) (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, paratohormona, 25-hidroxi-vitamina D3 plasmáticos y calciuria), para la identificación precoz de la posible hipocalcemia, el efecto adversos más severo y relevante de este fármaco.

Para la monitorización de las variables clínicas y de seguridad se realizaron controles iniciales clínico-analíticos cada 4-6 meses y de densitometría ósea cada 6-12 meses.

Para la identificación de los pacientes y la recogida de datos de forma anonimizada, se utilizó la aplicación de dispensación a pacientes externos (Athos-APD®) y para la información evolutiva de los pacientes se emplearon los informes clínicos del Servicio de Pediatría registrados en la historia clínica electrónica (Mambrino®).

Todos los pacientes recibieron información en la consulta de Atención Farmacéutica sobre la forma correcta de administrar el comprimido de AAL, en ayunas y sin tumbarse una vez ingerido, para prevenir los síntomas derivados de su capacidad para producir irritación local en la mucosa del tracto digestivo superior, especialmente dispepsia, dolor abdominal o regurgitación ácida<sup>2,3</sup>. En cada dispensación, se llevaba a cabo un seguimiento de DMO y del metabolismo fosfocálcico, aparte de detección de posibles efectos adversos y medida de la adherencia mediante el método indirecto de los registros de dispensación, considerándose adherente si era mayor del 90%.

Se realizó un análisis descriptivo, en el que las variables continuas con distribución normal se expresan como media con la DE.

## Resultados

Un total de 12 pacientes, 8 de ellos varones, con una media de edad de 11 años ( $\pm 3$  DE), fueron tratados con AAL. En todos, la dosis utilizada fue de 10 mg/día. La duración media de tratamiento fue de 2,15 años ( $\pm 1,2$  DE). Todos fueron considerados adherentes. Un paciente fue tratado con pamidronato intravenoso previamente. Los tratamientos concomitantes fueron: asociación de calcio con vitamina D (3 pacientes), deflazacort gotas (3), fenil-

butirato y carnitina junto con restricción proteica (1) y en los 5 restantes ninguno.

Las enfermedades de base fueron: distrofia muscular de Duchenne (4 pacientes), osteogénesis imperfecta (3), encefalopatía (2), atrofia muscular espinal (1), agenesia del cuerpo calloso (1) y enfermedad de Crohn (1) (Tabla 1).

Se produjo un aumento de la DMO en todos los pacientes. La DMO media inicial fue  $-3,7$  ( $\pm 1,2$  DE) y la DMO media final del periodo recogido fue  $-1,7$  ( $\pm 1,4$  DE). Diez pacientes finalizaron el tratamiento por mejoría según informe clínico y 2 seguían activos al acabar el estudio, 1 de ellos reinició por empeoramiento. Al final del tratamiento, 9 de los 12 pacientes obtuvieron una DMO con un  $Z\text{-score}$  superior a  $-2,5$  DE, por lo que el fármaco se consideró efectivo en el 75% de los pacientes.

Ningún paciente presentó fracturas óseas durante el tratamiento. En los controles analíticos, los PMFC permanecieron dentro de la normalidad en todos los casos. El AAL fue bien tolerado, sin detectarse efectos adversos asociados.

## Discusión

Existen diversos estudios que avalan el empleo del AAL en la osteoporosis infantil secundaria a enfermedades neuromusculares<sup>4,6,9</sup>, osteogénesis imperfecta<sup>1,5,10,11</sup>, enfermedades del tejido conectivo<sup>12</sup> o enfermedad de Crohn<sup>13</sup>. En todos estos trabajos se observa, al igual que en este estudio, un incremento de la DMO con disminución del número de fracturas.

Respecto a la dosis de AAL, como en el nuestro, en la mayoría de los trabajos publicados se utilizan 10 mg/día<sup>1,7,10,11,13</sup>, oscilando entre 0,2 y 0,3 mg/kg/día.

En cuanto a la duración del tratamiento, no existen recomendaciones específicas pero se ha objetivado su eficacia y seguridad durante un período de 3 años<sup>14</sup>. Aunque la media de utilización del bifosfonato en el presente estudio es algo más de dos años, se incluyeron pacientes con una duración de más de cuatro.

La limitada movilidad de la mayoría de los pacientes del estudio hace que presentaran una disminución de la DMO así como una alteración de la microarquitectura trabecular especialmente a nivel vertebral<sup>15</sup>. No obstante, en la etiopatogenia de la osteoporosis de estos pacientes, pueden existir otros factores como la exposición reducida a la luz solar, la restricción de proteínas en la dieta (como en el caso del paciente con encefalopatía por citrulinemia), la disminución de la ingesta de productos lácteos (y por tanto, de calcio) y el empleo de otros tratamientos asociados como glucocorticoides<sup>4,6</sup>. Estos últimos son empleados en la distrofia muscular de Duchenne para mejorar la fuerza muscular a corto plazo aunque inhiben la osteoblastogénesis, estimulan la osteoclastogénesis y producen un balance negativo de calcio en el organismo<sup>16</sup>. El deflazacort produce una pérdida menor de masa ósea que la prednisona o la me-

**Tabla 1.** Características de los pacientes y evolución con el tratamiento

| Sexo     | Edad inicio tratamiento (años) | Causa de osteoporosis       | Enfermedad de base                           | Fecha Inicio/ final                               | Tiempo tratamiento (años) | Z-score DMO inicial | Z-score DMO final | Tratamiento asociado                            |
|----------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------------------|
| Varón    | 8                              | Inmovilización prolongada   | Distrofia Muscular de Duchenne               | Marzo 2008/ Febrero 2011                          | 2,9                       | -3,2                | -0,4              | Deflazacort                                     |
| Varón*   | 10                             | Disminución de la movilidad | Distrofia Muscular de Duchenne               | Marzo 2008/ Agosto 2010<br>Mayo 2012/ Agosto 2014 | 2,4<br>2,3                | -2,6<br>-2,5        | -1,7<br>-1,1      | No                                              |
| Varón    | 15                             | Inmovilización prolongada   | Distrofia Muscular de Duchenne               | Octubre 2008/ Diciembre 2009                      | 1,2                       | -5,3                | -3,8              | Deflazacort                                     |
| Varón    | 8                              | Inmovilización prolongada   | Encefalopatía por metabopatía (citrulinemia) | Septiembre 2009/ Octubre 2013                     | 4                         | -5,5                | -1,9              | Restricción proteica, fenilbutirato y carnitina |
| Varón*   | 13                             | Inmovilización prolongada   | Agnesia del cuerpo calloso                   | Marzo 2010/ Agosto 2014                           | 4,5                       | -5                  | -2,9              | Calcio + Vitamina D                             |
| Varón    | 7                              | Disminución de la movilidad | Distrofia Muscular de Duchenne               | Agosto 2010/ Junio 2011                           | 0,8                       | -2,7                | 0,2               | Deflazacort                                     |
| Mujer    | 12                             | Defecto óseo                | Osteogénesis imperfecta                      | Octubre 2011/ Julio 2014                          | 2,8                       | -5,5                | -2,2              | Calcio + Vitamina D                             |
| Varón ** | 8                              | Defecto óseo                | Osteogénesis imperfecta                      | Mayo 2010/ Septiembre 2011                        | 1,2                       | -2,8                | -1,6              | No                                              |
| Mujer    | 10                             | Defecto óseo                | Osteogénesis imperfecta                      | Marzo 2010/ Febrero 2011                          | 0,9                       | -3                  | -1,4              | No                                              |
| Mujer    | 12                             | Inflamación crónica         | Enfermedad de Crohn                          | Agosto 2009/ Diciembre 2011                       | 2,3                       | -3,4                | -0,7              | Calcio + Vitamina D                             |
| Varón    | 16                             | Inmovilización prolongada   | Atrofia muscular espinal                     | Marzo 2009/ Mayo 2011                             | 2,2                       | -2,6                | -2,4              | No                                              |
| Mujer    | 13                             | Disminución de la movilidad | Encefalopatía por secuencia VACTERL          | Marzo 2013/ Diciembre 2013                        | 0,6                       | -4,2                | -3,7              | No                                              |

Edad media inicio de tratamiento: 11 años ( $\pm 3$  DE)Tiempo medio de tratamiento: 2,15 años ( $\pm 1,21$  DE)DMO media inicial: - 3,7 ( $\pm 1,2$  DE)DMO media final: -1,7 ( $\pm 1,4$  DE)

\* Pacientes activos en el momento del corte del estudio.

\*\* Paciente que había recibido anteriormente 8 ciclos de pamidronato i.v.

Z-score: número de desviaciones estándar (DE) de un paciente a partir de la media de DMO de población de la misma edad y sexo.

tilprednisolona, por lo que es el glucocorticoide más utilizado en estos pacientes<sup>4</sup>.

Aunque el pamidronato intravenoso es el bifosfonato más utilizado en la edad pediátrica, sobre todo en la osteogénesis imperfecta, se ha descrito un aumento de DMO similar con AAL<sup>5</sup>. Al ser un tratamiento oral, con AAL no se precisa ingreso hospitalario, puede contribuir a una mejora de la calidad de vida de los pacientes, una mayor autonomía y a un uso más eficiente de los recursos sanitarios<sup>1,5</sup>.

Todos los pacientes mostraron ser adherentes sin detectarse efectos adversos al AAL, ni de tolerancia ni de alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, aunque por la metodología del estudio (retrospectivo, con información de la historia clínica y medida de la adherencia por un sólo método), es posible que estos datos estén infraestimados y no se hayan detectado faltas de adherencia y/o efectos adversos leves<sup>6</sup>.

Los resultados del estudio no pueden extrapolarse a toda la edad pediátrica, por no incluirse pacientes menores de 7 años y por el pequeño tamaño muestral. Sería necesario diseñar ensayos clínicos con un mayor número de pacientes para conocer la eficacia y seguridad real de este fármaco en la edad pediátrica, así como el momento idóneo para iniciar y suspender el tratamiento.

Como conclusión, el AAL incrementó la DMO y se toleró bien en todos los pacientes, por lo que se podría considerar como opción terapéutica en el tratamiento de la osteoporosis infantil.

## Bibliografía

1. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Ped.* 2008; 45(2):106-9.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Fosamax®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
3. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2012. Alendronato. Disponible en: <http://www.pediamécum.es>. Consultado en 26/08/2014.
4. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de la Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis secundaria a la distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(2):122-5.
5. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006;21:132-40.
6. Palomo Atance E, Medina Cano E, López López CM, Vivar del Hoyo P, Martín Campagne E, Ballester Herrera MJ. Osteoporosis en pacientes con movilidad reducida: respuesta al tratamiento con alendronato. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5(1):29-35.
7. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb; 94(2):400-9.
8. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (BOE nº 174 de 20 de Julio de 2009).
9. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yersizlyurt O *et al*. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(2): 283-6.
10. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, Dastous J, Gales PE, Grogan D *et al*. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfect: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):355-64.
11. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R *et al*. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005; 25:786-91.
12. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A *et al*. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1960-6.
13. Palomo Atance E, López López CM, Ballester Herrera MJ, Martín Campagne E, Giralto Muñia P. Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4(1):99-104.
14. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Borrowman N, Gaborouy I *et al*. Tratamiento con bifosfonatos para niños y adolescentes con osteoporosis secundaria. (Revisión Cochrane traducida). *The Cochrane Plus*, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
15. Munns CF, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5:262-72.
16. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S166-74.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

# Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital

## Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo

Beatriz Bernabéu Soria<sup>1</sup>, Máxima Mateo García<sup>2</sup>, Carmina Wanden-Berghe<sup>2</sup>, Mercedes Cervera Peris<sup>3</sup>, Guadalupe Piñeiro Corrales<sup>4</sup> and Javier Sanz-Valero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Miguel Hernández, Sant Joan d'Alacant. <sup>2</sup>Hospital General Universitario, Alicante. <sup>3</sup>Hospital Universitario son Espases, Palma. <sup>4</sup>Estructura Organizativa Gestión Integrada, Vigo. Spain.

### Abstract

**Objective:** to develop the traceability control and the hazard analysis in the processes of parenteral nutrients (PN).

**Method:** a standardized graphical notation was generated, describing in detail each of the stages in the overall process. The presence of hazards was analysed by sequencing decisions. The existence of Control Points (CP) or Critical Control Points (CCP) was estimated by Criticality Index (CI) for each hazard taking into account the probability of occurrence and the severity of the damage. The threshold for the IC was set in 6.

**Results:** a specific flow chart for the management and traceability of PN was obtained, defining each of the stages in CPs (validation and transcription of the prescription and administration) or CCPs (preparation, storage and infusion pump –flow and filter–). Stages regarding the delivery, the recovery and the recycle of the packing material of PNs are not considered CPs and, therefore, they were not included in the dashboard.

**Conclusions:** PN must be dealt with in the frame of a standardized management system in order to improve patient safety, clinical relevance, maximize resource efficiency and minimize procedural issues. The proposed system provides a global management model whose steps are fully defined, allowing monitoring and verification of PN. It would be convenient to make use of a software application to support the monitoring of the

### Resumen

**Objetivo:** desarrollar el control de la trazabilidad y el análisis de riesgos en el proceso de mezcla de nutrientes parenterales (NP).

**Método:** se diseñó la notación gráfica normalizada, caracterizando cada una de las etapas dentro del proceso global. Se analizó la presencia de riesgos mediante la secuenciación de decisiones. La existencia de Puntos de Control (PC) o de Puntos Críticos de Control (PCC) se calculó mediante el Índice de Criticidad (IC) para cada uno de los riesgos, teniendo en cuenta la probabilidad del suceso y la gravedad de los daños. El punto de corte del IC se estableció en 6.

**Resultados:** se obtuvo el diagrama de flujo específico para la gestión y trazabilidad de la NP, caracterizándose cada una de las etapas en PC (validación y transcripción de la prescripción y administración) o PCC (preparación, conservación y bomba de infusión –flujo y filtro–). Las etapas de entrega de la NP y de recuperación y reciclado del material de envasado no se consideraron PC y, en consecuencia, no fueron incluidos en el cuadro de gestión.

**Conclusiones:** la NP debe integrarse en un sistema normalizado de gestión con el fin de mejorar la seguridad del paciente y la pertinencia clínica, maximizar la eficiencia de los recursos y minimizar los incidentes procesales. El sistema propuesto permite establecer una gestión global cuyas etapas quedan totalmente caracterizadas, permitiendo su control y verificación. Sería deseable disponer de una aplicación informática que facilitara el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsanz@umh.es (Javier Sanz-Valero).

traceability management and to store the historical records in order to evaluate the system.

**KEYWORDS**

Parenteral nutrition; Quality control; Process assessment; Information management

Farm Hosp. 2015;39(6):358-377

seguimiento de la gestión de la trazabilidad y tener un histórico de los registros que permita evaluar el sistema.

**PALABRAS CLAVE**

Nutrición parenteral; Control de calidad; Evaluación del proceso; Gestión de la información

Farm Hosp. 2015;39(6):358-377

## Contribution to Scientific Literature

The high complexity of parenteral nutrition (PN), the wide range of professionals involved, and the likelihood of errors with severe damage to patients have led to the preparation of clinical practice guidelines and recommendations for action targeted to promoting quality and reducing the risk of damage caused by this type of treatment. Therefore, the need to control the PN process and confirm that it is conducted with complete safety leads to the essential need for a traceability plan and a procedure for evaluation of the self-monitoring system, based on the Critical Control Points and Hazard Analysis, in order to fully meet these requirements; but at the same time, for those others which will also be necessary in order to verify the adequate vigilance of the system, to verify its adequate functioning, and to ensure the complete guarantee of patient safety.

This study intends to establish a system to monitor traceability and hazard analysis in the process of preparation, storage, distribution and administration of parenteral nutrition, describing all its stages, and defining those points of control existing in the process.

## Introduction

Parenteral nutrition (PN) will provide patients those basic nutrients they require through intravenous administration, and it is used when a person must resort to alternative methods that will allow them to receive those nutrients required in order to live, when unable to eat because the gastrointestinal tract function is not functioning. The substances administered must provide the energy required and the complete essential nutrients, and they must be harmless and adequate for their metabolism. They are prepared in adequate facilities, usually in the Hospital Pharmacy Unit; all handling must be conducted within a laminar flow cabinet under strict asepsis techniques to ensure a sterile preparation.

These may contain over 50 components with a high potential for chemical and physical-chemical interactions between their ingredients, the bag, the oxygen, temperature and light. These interactions are potentially iatrogenic, and in some cases might even compromise patients' lives<sup>1</sup>. The management of the nutritional support has been classified as one of the five strategies

with very high impact regarding pharmacotherapeutical safety in patients<sup>2</sup>.

It is logical to monitor that all operations are conducted as planned, and to have all the documentation required in order to conduct a comprehensive evaluation of the preparation process. But current control systems are retrospective, and it is not possible to prevent certain shortcomings in the process, though this is useful in order to identify points with likelihood of error and, therefore, with room for improvement. The possibility to avoid, or at least to prevent, the potential complications and risks in PN, would represent a significant improvement for patient safety.

PN is administered in different care settings, from Intensive Care Units to patients' own homes. This home PN, as well as any other treatment administered out of hospital, requires a careful planning of the strategy including intervention, monitoring and follow-up<sup>3</sup>. To this aim, the NAD-YA – SENPE Group created in 1994 a registry of patients with home PN in Spain, which allows to have an approximate knowledge of this nutrition in real life<sup>4,5</sup>. There is no system implemented to control risks during transportation of the PN to patients' homes and its storage.

The healthcare setting has experienced major changes during recent years; current management systems prioritize healthcare directed towards total quality and the elimination or correction of any practices which are not safe for patients. Among these, medication errors must be mentioned as a potential source of damage; therefore, different organizations are devoted to promote a safe use of medications<sup>6</sup>. Regarding nutritional support, any error will be highly important because, even though these are not very frequent, the probability of causing severe damage to the patient is very superior to that of any other type of medication<sup>7</sup>.

Law 29/2006, of July, 26th, about guarantees and rational use of medication and healthcare products, mentions medication traceability in its article 87, with the aim to ensure and reinforce their safety<sup>8</sup>. Likewise, the Guideline for Good Practices regarding the preparation of medications in Hospital Pharmacy Units states the importance of guaranteeing the traceability of the preparation process of a medication<sup>9</sup>. Therefore, it is essential to have a transparent, reliable and dynamic system, which will allow healthcare authorities to react in a fast and adequate manner when any quality or safety risks of medications are detected. Thus, the system to be im-

plemented must be certain to determine which products are part of its composition, and who are its providers (backward traceability), the follow-up of products at the time of preparation (internal or process traceability), regardless of whether they are prepared or not at the Hospital Pharmacy Unit, and the tracking of nutrition once prepared and distributed, both to the different hospital wards and through the home hospitalization units (forward traceability). That is to say, the objective is to link the products used in preparation, the operations or processes followed by these (equipment, lines, chambers, mixing, division...) and the final products obtained, their storage, distribution and administration.

Therefore, a perfect system of traceability must be available, to guarantee at all times the identification of any person involved in any stage of the process, or any substance incorporated into the parenteral nutrition.

According to the *Codex Alimentarius Commission*, «traceability is the ability to follow the movement of a food through specified stage(s) of production, processing and distribution»<sup>10</sup>.

In order to implement traceability procedures, besides the relevant regulations, it must be taken into account that the appropriate documentation must always be attached to products<sup>9</sup>. Both requirements imply the identification of products managed throughout the process<sup>1,11</sup>.

It is worth highlighting that a traceability system does not need to be complicated; the best traceability system is the one which fits with the usual working methods and allows to record the information required, which then can be accessed in a fast and dynamic manner.

According to the *International Organization for Standardization*, standardization or normalization is an activity with the objective to determine, when faced with real or potential problems, those regulations for common and repeated use, with the aim to obtain a system of optimal level. In this setting, professional practice stan-

dards represent the procedure considered as reference by experts; though this doesn't make them inflexible rules, and they don't represent enforced practice requirements.

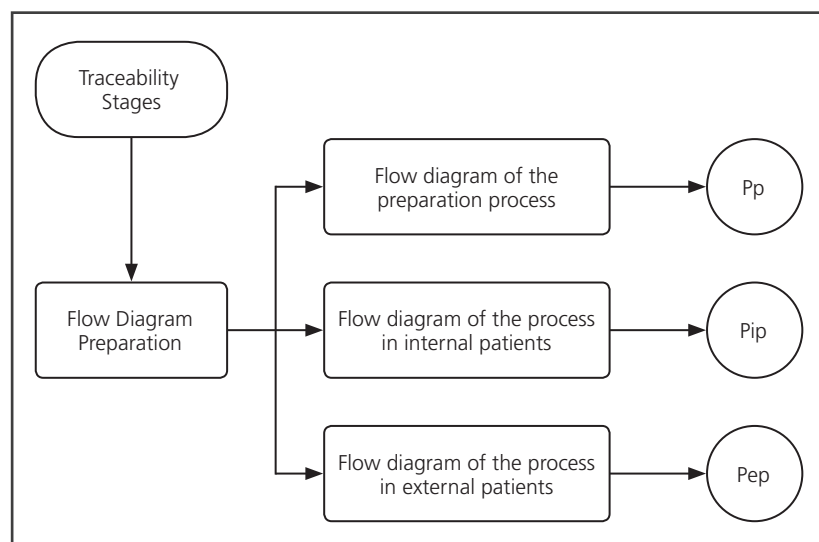
It has been demonstrated that the implementation of systematized procedures for achieving an improvement in the quality of the prescription-preparation-storage-dispensing-administration process (from here on, the Process), is completely associated with a more efficient use of those resources available, therefore achieving the adaptation to current quality demands in our setting, and complying with all current legislation regarding its preparation and control<sup>12,13</sup>. Achieving an adequate certification of quality allows to establish a normalized system with processes perfectly described and documented, thus achieving the traceability and supervision of the stages<sup>14</sup>. However, it is necessary to be able to assess the system taking into account the accuracy of the information stored and time of response, which must be the minimum possible, because there might be risks for people's health<sup>15</sup>.

Consequently, the objective of these studies would be to develop traceability control and hazard risks within the process of preparation, storage, distribution and administration of parenteral nutrition products, describing all stages of traceability for PN (flow charts) and defining those Critical Control Points (CCPs) existing in the Process.

## Materials and Methodology

### Design

Three processes were designed through the standard graphical notation *Business Process Modelling Notation* (BPMN), to represent the operational management of the different processes in the PN logistical chain (Figure 1):



**Figure 1.** Diagram of the operational management of different processes in the logistical chain for Parenteral Nutrition.



- Preparation Process (Pp)
- Process for internal patients (Pip)
- Process for external patients (Pep)

This management model allowed to analyze and describe each one of the steps within the Process, thus facilitating their individual analysis and the determination and control of any potential risks: Critical Control Points (CCPs). Besides, this methodology allows processes to be easily escalated (broadened) if it became necessary at some point, allowing efficiency and efficacy when faced with any change or new requirement.

A complete management of the traceability of each one of the sub-processes was conducted, preparing BPMN diagrams of their different units for each one of them.

All this process was based upon compliance with the 2008 Spanish Consensus for Preparation of Parenteral Nutrients, in the Guidelines for Correct Manufacturing in the European Union: Annex 1, Manufacturing of Sterile Medications by the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices, and the Good Practice Guidelines for Preparation of Medications in Hospital Pharmacy Units.

### Stages and Control of Traceability

- Development of general and specific flow diagrams that will ensure the stages of prescription validation / transcription, preparation, storage, distribution and administration, allowing its verification at any point (Figure 2). This item was formalized through a consensus by experts including the pharmacists from the Pharmacy Unit in the *Hospital General Universitario de Alicante*, *Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca*, and *Complejo Hospitalario Universitario de Vigo*, and by the physician from the Home

Hospitalization Unit of the *Hospital General Universitario de Alicante*.

- Adoption of controls that will confirm the connection between the flow diagram and all the stages which form the PN Process.

Based on the preparation of the flow diagrams and management charts, documented procedures are established in order to identify the addition of any substance that will be incorporated to a PN (backward traceability), and in all cases, the connection with the clinical prescription that initiates the process.

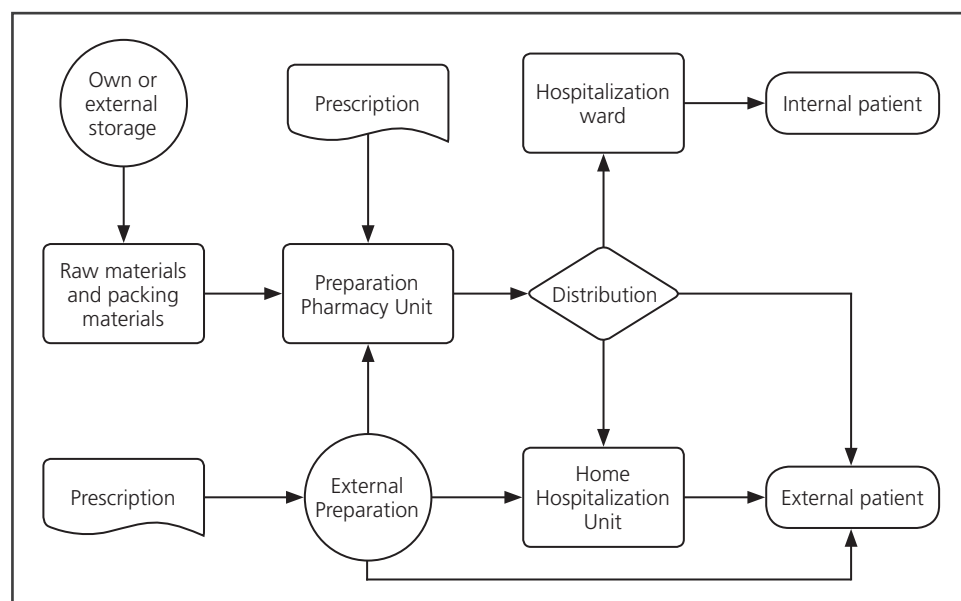
Additionally, a documented procedure will be established in order to know at all times which PN has been supplied and to whom (forward traceability), linking all products involved in the preparation process with the resulting PN (process traceability).

### Hazard Analysis and Critical Control Points

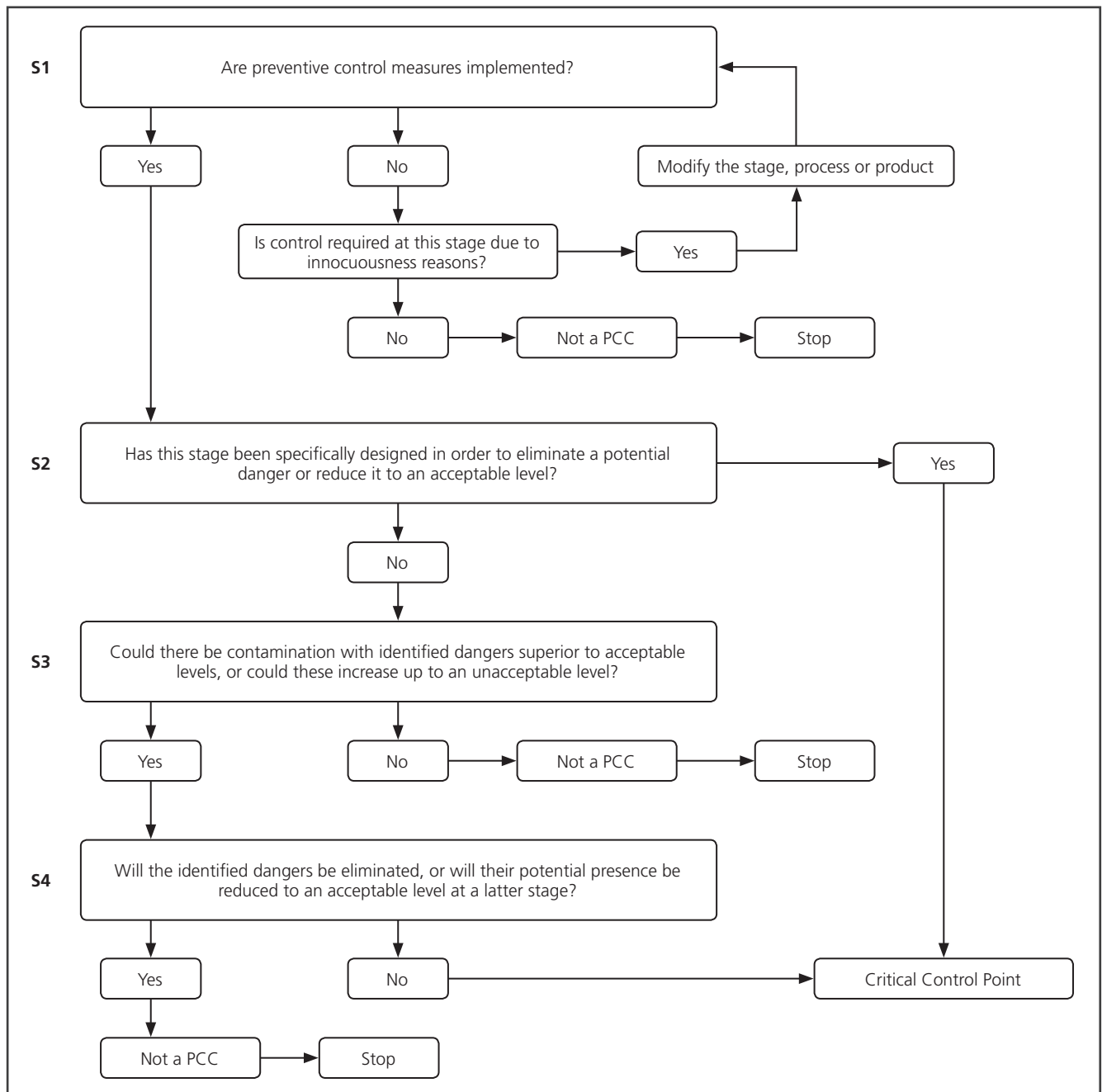
Management Charts were prepared, containing the identification of the significant dangers at each stage, determining the control measures appropriate for each danger, determining the Critical Control Points (CCPs) and the sequencing of decisions for CCP identification (Figure 3).

Each stage where a control measure can be applied, and which is essential in order to prevent or eliminate any danger associated with the innocuousness of the PN, or to reduce it to an acceptable level, requires the following variables for the definition of each CCP:

- Presence (existence of danger).
- PN incorporation or contamination.
- Danger generation or increase in the PN.
- Survival (persistence of danger).



**Figure 2.** Overall flow diagram of the process of parenteral nutrition.



**Figure 3.** Decision sequencing to identify Control Critical Points in the Parenteral Nutrition process.

The variables for the management of the process control are:

- Stage: Each process existing in the final flow diagram in the System of Traceability Management.
- Probability of the event (P): Variable for calculation of the Criticality Index.
- Severity of damage (S): Variable for calculation of the Criticality Index.
- Criticality Index (CI): Result of the  $P \times S$  calculation.
- Each one of the steps in the decision tree: S1, S2, S3 and S4.

- Control Point (CP): Stage decided to be controlled, even though its Criticality Index is not superior to 6.
- Control Critical Point (CCP): Stage of enforced control, because its Criticality Index is superior to 6.
- Control Measure: Measure in order to control each one of the Critical Points studied.

#### Calculation of the Criticality Index for each of the CCPs

The criterion to evaluate each danger identified was determined according to the criteria established by the

*International Featured Standards* (IFS). The following were taken into account:

- Probability of the event (P): This was quantified by the historic record of events and non-conformities, according to a consensus by experts. Once this historic record is available, it will be classified into:
  - Low: No events or non-conformity during the past 2 years (value equal to 1).
  - Medium: 1 or 2 events or non-conformities during the past year (value equal to 3).
  - High: More than twice during the past year (value equal to 5).
- Severity of damage (S):
  - Low: It causes moderate or low damage, but no adverse effects on health (value equal to 1).
  - Medium: It causes severe or chronic damage, as well as mild adverse effects on health and/or it could be severe if there was exposure to danger during long periods of time (value equal to 3).
  - High: The existence of danger can cause adverse effects in at least part of the population and/or become a threat to life (value equal to 6).

The **Criticality Index** is the value obtained from the calculation between the probability of the event and the severity of damage.

$$CI = P \times S$$

Once applied this equation, any results over 6 indicated that this potential CCP should be submitted to decision sequencing for CCP identification (IFS Decision Tree, figure 3), and it was determined whether the measure of control on the cause of danger was a CCP or a Control Point (CP).

In any case, when danger had a high severity (value equal to 6), it was at least considered as a Control Point.

Those dangers with a control measure not considered as a CCP, but as a CP, were equally identified in the control chart, and must also be submitted to vigilance, indicating the measures to be adopted in order to ensure that the CP is under vigilance.

### Variables of Identification

Each PN unit will have the information to identify it unequivocally (identifying at least the variables stated in the Annex II of the R.D. draft, which regulates the traceability of medications for human use). Therefore, the variables for identifying each unit in the traceability process are the national code (if any), PN unit code, expiry date, lot identification code, and free code (for future use).

### Results

Based on the consensus by experts stated in figure 2 of the System for Traceability Management, the Global System is obtained (Figure 4). In this figure, all stages that form the procedure for traceability management are described, which allows their follow-up and reproducibility.

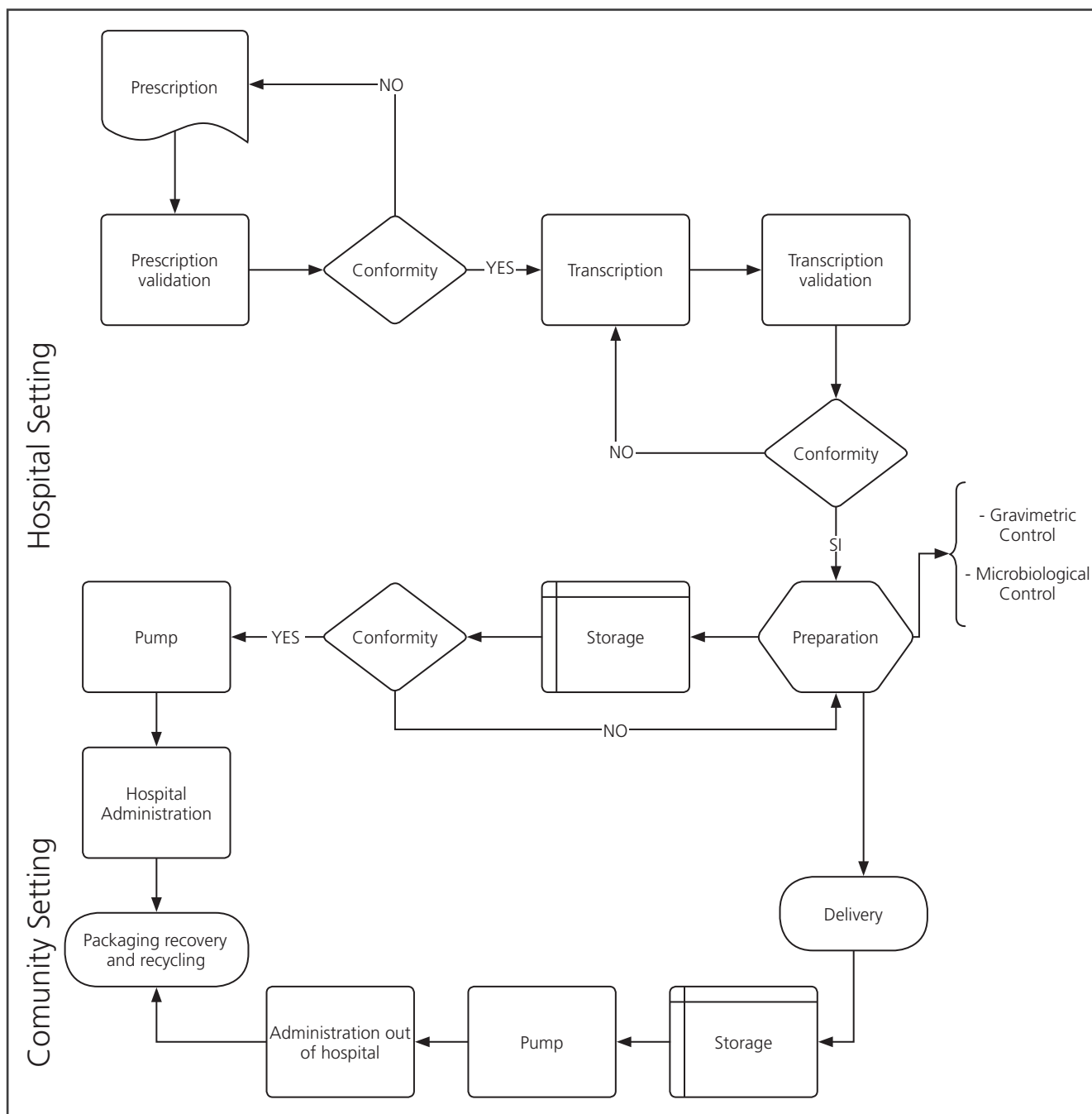
After analyzing the different stages of the process of NP preparation/distribution, dangers were identified with their relevant probability and severity, in order to analyze them subsequently through the IFS Decision Tree (Figure 3), and this is shown in the Management Chart (Table 1).

Through calculating the Criticality Index corresponding to each stage of the System for Traceability Management, it was possible to obtain both Control Points and Critical Control Points (Table 1).

**Table 1.** Chart of management for each stage of the Traceability Process for Parenteral Nutrition, with a Criticality Index (CI) equal or superior to 6

| Stage                      | P | S | CI | S1  | S2  | S3  | S4 | CCP | Measure of Control                                                                                   |
|----------------------------|---|---|----|-----|-----|-----|----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prescription validation    | 1 | 6 | 6  |     |     |     |    |     | Verification by a pharmacist in the PN area.                                                         |
| Prescription transcription | 1 | 6 | 6  |     |     |     |    |     | Verification, through a check list, by a pharmacist other than the one who conducted the validation. |
| Preparation                | 5 | 6 | 30 | YES | YES |     |    | YES | Automation or check list, Gravimetric control. Microbiological control.                              |
| Storage                    | 3 | 6 | 18 | YES | NO  | YES | NO | YES | Fridge parameters.                                                                                   |
| Pump (infusion)            | 5 | 6 | 30 | YES | YES |     |    | YES | Infusion volume and time.                                                                            |
| Pump (filter)              | 3 | 3 | 9  | YES | YES |     |    | YES | Filter existence and integrity.                                                                      |
| Hospital administration    | 1 | 6 | 6  |     |     |     |    |     | Administration record.                                                                               |
| Community administration   | 1 | 6 | 6  |     |     |     |    |     | Administration record.                                                                               |

P=Probability; S=Severity; CI=Criticality Index; S1, S2, S3 and S4=Each step of the decision sequencing in order to identify the CCPs; CCP=Critical Control Point; PN=Parenteral Nutrition.



**Figure 4.** Specific Flow Diagram for the process of preparation / distribution of parenteral nutrition.

It must be taken into account, according to the methodology applied, that in order to submit stages to the Decision Tree sequencing, the Criticality Index should be superior to 6.

It was not considered appropriate to classify as CCPs the prescription validation and transcription stages, considering that the Pharmacy Units of the three hospitals of reference for this study conduct these stages through a computer program depending on external companies. Even so, it was decided to include them in the Management Chart as CPs:

- **Prescription Validation:** There is a low probability of error, but the severity of the event would be reckoned as maximum, with a Criticality Index 6 (1 x 6). This stage must be conducted by a pharmacist from the parenteral nutrition area.
- **Prescription Transcription:** Data for calculating the Criticality Index were equal to those in the Validation Stage (1 x 6=6). Anyway, it is advised that a pharmacist other than the one conducting the validation should conduct this control.

The CCPs detected were:

- Preparation: There is a high probability that this stage is not adequately conducted, and the severity of the damages caused if this happened would also be high, with a Criticality Index 30. The Control Measures that should be taken are: process automation, so that human error would be minimal, or conducting a dual verification to ensure that it has been conducted adequately. Besides, gravimetric controls should be conducted to confirm that weight and volume are correct, and microbiological controls to ratify that there is no microbial growth in the PN. It could be interesting to conduct test controls in the final preparation for certain critical ions (for example, potassium), particularly in paediatric PNs (the addition of new controls would mean the process re-evaluation).
- Storage: The probability of any problem in this stage was considered medium, while the severity of damages it could cause was defined as high, obtaining a Criticality Index 18. This is a CCP both in the hospital and in the community settings. The measure of control put forward was the control of parameters of the fridge / refrigerator, because the most important thing in this stage is that the temperature is adequate, because otherwise there could be microbial growth which would turn the PN useless.
- Pump: This stage was sub-divided into two phases:
  - a. Infusion: There is a high probability of an inadequate setting up of the device, and the severity of damages caused by this would also be high; therefore, this leads to a Criticality Index 30. The measure of control is an adequate selection of the volume and time of infusion, so that the rate will be as indicated, and no problem will be caused to the patient.
  - b. Filter: Both the probability and the severity were considered within medium values, Criticality Index equal to 9. The measure of control would be the verification of the existence and integrity of the filter.

The stages of NP delivery and recovery and recycling of bags (packaging) obtained a score equal to 3; therefore, these were not considered Control Points, and consequently were not included in the Management Chart.

Summing up, and in order to conduct an adequate vigilance and verification of Control Points, and particularly of Critical Control Points, it is recommended to prepare a verification list in order to record and document all controls to be conducted. It would be highly recommendable to have a software application which not only allowed this control, but also provided a historic record of those actions conducted.

## Discussion

The procedure recommended won't replace current legislation, though it has been designed in order to im-

prove the control of management and traceability of the PN process to benefit patient care, thus ensuring safety, continuity, and adherence.

The activities for quality management, its measurement and improvement, must be considered as one of the most important strategic lines to be developed in healthcare centres<sup>16,17</sup>, including hospital pharmacy units<sup>18,19</sup>.

With the implementation of traceability management, a standard system is set up with perfectly described and documented processes, facilitating its follow-up and optimizing the supervision of all its stages. Besides, these are completely compatible with the quality rules derived from ISO-9000<sup>20</sup>, given that this model promotes management by processes in order to improve the circuits and quality of final products<sup>21</sup>.

In Parenteral Nutrition (PN), the guarantee of quality is based on the fact that all operations will be conducted according to plan, and having all the necessary documentation to allow its evaluation<sup>1</sup>; for this aim, it is good to have standards for the stages of preparation, dispensing and control<sup>22</sup>. Thus, a system of management by processes, applied to parenteral nutrition, will guarantee quality and safety, achieving the traceability and supervision of all stages.

A Pharmacy Unit adequate for manufacturing medications, in this case PN, is achieved through a quality system designed, planned, implemented, sustained and subject to continuous improvement, allowing an uniform release of medications with the appropriate quality attributes<sup>23</sup>. Protocols for PN are a wide concept which should be extended to all stages forming the process of the specialized nutritional support<sup>24</sup>.

Regarding the stages of PN delivery and recovery and recycling of bags (packaging), these were not considered as Control Points in the results; however, this doesn't prevent them from being also integrated within the management system, should it be convenient. This would promote the record of all stages, and at the same time would allow to close the traceability circuit. Moreover, it would allow to know if these processes have been controlled, both from the point of view of the availability of the patient, particularly in home hospitalization, as well as from the healthcare and environmental importance entailed by an adequate disposal of medication rests and packaging.

The validation of the prescription and its transcription are very important in terms of the correct preparation of the PN: however, the probability of errors has been significantly reduced with the use of computer programs. Besides making mathematical calculations, these programs feature warnings that help to verify the stability of the preparation, to detect potential incompatibilities between its components, to watch for potential deviations from clinical recommendations, and to comply with the safety limits that will facilitate the pharmaceutical vali-

dation process<sup>1</sup>. The assisted electronic prescription integrated with the management systems in the PN area has demonstrated a reduction in the potential errors made, and an increase in the quality of the whole process<sup>25,26</sup>. It would be adequate to be able to generate a process for information exchange between the prescription program and the system for traceability management, that would allow to achieve an integrated overall process.

When managing the preparation stage, the addition of different products was estimated as a first measure of control, always taking into account the automation of this stage through computer procedures, which has been previously mentioned. The double checking list (*or check control*) must be used as long as there is no alternative computer system. However, one of the strategies established for vigilance of the quality of the product prepared is the gravimetric control, which consists in comparing the real weight of the product with that calculated according to the volume and density of each of its components<sup>1,27</sup>. Pérez Serrano *and cols.*<sup>28</sup> pointed out that establishing a routine gravimetric control was a useful, easy and fast strategy, which could help to guarantee the quality of PN preparation, not finding any statistically significant relationship between gravimetric error and final volume. In order to manage this measure of control, the only requirements are to have a calibrated or verified scale, and staff trained in weighing. The margins of error in gravimetric control are clearly collected in the Spanish Consensus for Preparation of Parenteral Nutrition<sup>1</sup>.

In those cases where PN is not administered immediately after preparation, and for home patients, the storage stage will acquire high importance. In the traceability process, the adequate temperature for storage and transportation must be controlled, and the chamber or fridge parameter should be recorded and documented. It is adequate to determine the place and manner allowed for storing these products<sup>29,30</sup>.

In the administration process, the management of the infusion pump stage has been differentiated, because this should ensure an accurate and regular infusion rate during the programmed period. These pumps should meet a series of characteristics; and in home processes, patients and caregivers must be trained to use them and to interpret their warnings<sup>31</sup>. It is obvious that the measures of control should be established upon these two parameters (rate of infusion and time), and verification will be conducted on them.

Regarding the infusion pump, another CCP that must be controlled and should be included in vigilance would be the existence and integrity of a filter, to reduce air embolism and any potential sepsis<sup>32</sup>.

Of course, the administration itself of PN should be recorded, either by healthcare staff in the hospital process, or by management of the patient or caregiver in the home (community) process.

No specific stage has been determined for the microbiological control of the PN, because, as stated in the Spanish Consensus for Preparation of Parenteral Nutrition<sup>1</sup>, this would not be feasible from a logistical and economic point of view. However, this does not mean that no measures should be established to allow to evaluate the process in order to detect deficiencies and apply corrective measures to improve it.

The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) considers that PN should be integrated within a standard system, in order to improve patient safety and clinical relevance, to maximize resource efficiency, and to minimize the incidents during the process<sup>29</sup>.

We should mention that having a software application for the management of the traceability of the whole PN Process would facilitate to a high extent the follow-up of traceability management, and, particularly, having a historic record of all registries which would allow to evaluate the overall system at any time.

The future *mHealth* applications for care practice regarding clinical nutrition will be remote and assisted technologies for certain parameters and signs, looking for patient monitoring and, occasionally, patient self-control<sup>33</sup>. The use of the QR codes (*Quick Response code*) offers the possibility of developing simple, cheap and functional systems based on optical recognition of low-cost stickers linked to physical objects. These are systems that, using the interaction with Web platforms, allow to provide advanced services, which are already currently widely used in many daily life settings. This system, based on the automatic recognition of messages embedded in these diagrams with devices of low software capacity, makes them ideal for their integration in the daily life of any type of users. Unfortunately, this potential has not been fully utilised yet in the area of nutrition sciences<sup>34</sup>.

It is convenient to point out that in order to achieve the efficient operation of a management system, it is essential to create a setting in which all persons are completely involved<sup>35</sup>. In this sense, Miana Mena *and cols.*<sup>14</sup> concluded that the basic cornerstones for the implementation of a management system are the commitment of all members and the direction of this task, which should be integrated within the culture of the organization, and accepted as an activity in their daily work<sup>36</sup>. New ideas will come out of their involvement and experience, which will help to improve the process.

One important limitation at the time of establishing a hazard analysis system is not having support plans adequately implemented (pre-requirements), targeted to controlling overall dangers. The minimal plans to be implemented are: a plan for water quality control, a plan for cleaning and disinfection, a training plan, a plan for preventive maintenance, a plan for plague control and vigilance system, a plan for waste control and, of course,



se, the traceability plan which is essential in order to be adequately aware of all Process stages.

Based on the above, the conclusion could be that PN must be integrated within a standardized management system, with the aim to improve patient safety and clinical relevance, to maximize the efficiency of resources, and to minimize the incidents during the process. With the system suggested, an overall system could be implemented, with stages fully defined, that would allow their control and verification.

It would be desirable to have a software application that facilitated follow-up of the traceability management and, most of all, to have a historic record of all registries (stages) which would allow to evaluate the system at any time.

## Acknowledgements

This paper was awarded a grant by the *Instituto de Salud Carlos III* of Madrid, Spain, through the Health Research Project with reference **PI13/00464**, and co-funding by the European Fund for Regional Development, "A Way of Shaping Europe".

## Bibliography

- Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñero Corrales G, *et al.*; Grupos de Nutrición de SENPE y SEFH. Consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):78-107.
- González-Navarro M, González-Valdivieso J, Borrás-Almenar C, Jiménez-Torres NV. Gestión de la calidad en nutrición parenteral: Prevalencia de hiperglucemia en pacientes con nutrición parenteral total. *Nutr Hosp.* 2009;24(1):103-5.
- Planas Vila M, de la Cuerda Compés C, Luengo Pérez LM. Nutrición artificial domiciliaria. En: Gil Hernández A, director. *Tratado de Nutrición*, tomo IV; Nutrición clínica, 2ª edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 201-23.
- Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J, Culebras J; Red Mel-CYTED. Información en Nutrición Domiciliaria: la importancia de los registros. *Nutr Hosp.* 2008;23(3):220-5.
- Juana-Roa J, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. La realidad de la nutrición parenteral domiciliaria en España. *Nutr Hosp.* 2011;26(2):364-8.
- Institute for Safe Medications Practices [sede web]. Impact of USP-ISMP Medication Error Reporting Program (MERP). [Citado: 25-05-2015]. Disponible en: <http://www.ismp.org/about/merpimpact.asp>
- Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourq L, Hiele M, Willems L. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review of global practices. *Clin Nutr* 2012;31(5):602-8.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº178, (27 de julio de 2006).
- Casas Lara ME, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid, España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.
- Regulation (EC) No 178/2002, of 28 January 2002, of the European Parliament and of the Council of the European Union, laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. *Official Journal of the European Union*, L31/1, (1.2.2002).
- Llop Talaverón JM, Martorell Puigserver C, Mercadal Orfila G, Badía Tahull MB, Rancano I, Abascal N, *et al.* Automatización de la elaboración de nutrición parenteral: adecuación a la legislación actual. *Nutr Hosp.* 2006;21(2):184-8.
- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. *Boletín Oficial del Estado*, nº65, (16 de marzo de 2001).
- Miana Mena MT, Fontanals Martínez S, López Púa Y, López Suñé E, Codina Jané C, Ribas Sala J. Description of the ISO 9001/2000 certification process in the parenteral nutrition area. *Farm Hosp.* 2007;31(6):370-4.
- Bouchoud L, Sadeghipour F, Fleury S, Bonnabry P. TCH-051 Validation of an automated compounding set up once a week for parenteral nutrition solutions. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2013;20:A86-7.
- Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA). Indicadores de calidad para hospitales del sistema nacional de salud. Oviedo, España: SECA; 2011.
- Joint Commission International (JCI). Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals. 4th edition. Illinois, USA: JCI; 2011.
- Martínez Fernández-Llamazares C, Barrueco Fernández N, Jiménez Manzorro A, Lobato Matilla E, Caro González L, Sanjurjo Sáez M. Implementation of a quality plan (ISO 9001) in a hospital pharmacy service. *EJHP Practice.* 2005;2:25-8.
- Llodrá Orolá V, Morey Riera MA, Perelló Roselló X, Vaquer Sunyer X. Acreditación de un Servicio de Farmacia según la norma ISO 9002. Experiencia en la Fundación Hospital Manacor. *Farm Hosp.* 2001;25(4):229-39.
- Van den Heuvel J, Koning L, Bogers AJC, Berg M, Van Dijen. An ISO 9001 quality management system in a hospital: Bureaucracy or just benefits? *Int J Health Care Qual Assur.* 2005;18(5):361-369.
- López-Revelta K, Lorenzo S, Gruss E, Garrido MV, Moreno JA. Aplicación de la gestión por procesos en nefrología. Gestión del proceso hemodiálisis. *Nefrología.* 2002;22(4):329-39.
- Mirtallo J, Canada T, Jonson D, Kumpf V. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(6):S39-70.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario: Capítulo 1, Sistema de Calidad Farmacéutico [monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013 [citado 25 mayo 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/0XQXQI>
- Sirvent M. Protocolización de la nutrición parenteral. Barcelona, España: Fresenius Kabi España SAU; 2010.
- Puangco MA, Nguyen HL, Sheridan MJ. Computerized PN ordering optimizes timely nutrition therapy in a neonatal intensive care unit. *J Am Diet Assoc.* 1997;97(3):258-61.
- Bermejo Vicedo T, Delgado Tellez de Cepeda L, Navarro Cano, *et al.* Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general. *Nutr Hosp.* 2005;20(3):173-81.
- Committee for proprietary medical products. Note for guidance on manufacturing of the finished dosage form. London, UK: European Agency for the Evaluation of Medical Products; 1996. CPMP/QWP/486/95
- Pérez Serrano R, Vicente Sánchez MP, Arteta Jiménez M. Control gravimétrico en la nutrición parenteral: de la teoría a la práctica. *Nutr Hosp.* 2011;26(5):1041-4.
- Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J; ASPEN Board of Directors and Task Force on Parenteral Nutrition Stand-

- dization. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2007;31(5):441-8.
30. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, *et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr 2009;28(4):467-79.
  31. Gómez Enterría P, Laborda González L. Preparación, métodos y pautas de administración de la nutrición parenteral domiciliaria: Seguimiento de los pacientes - Educación a pacientes y cuidadores. Nutr Hosp Suplementos. 2009;2(1):18-24.
  32. Grant J. Recognition, prevention, and treatment of home total parenteral nutrition central venous access complications. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(5 Suppl):S21-8.
  33. Wanden-Berghe C. Calidad, innovación y desarrollo tecnológico en nutrición enteral en el siglo XXI. Nutr Hosp. 2015;31(Supl. 5):67-76.
  34. Sanz-Valero J, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Martínez de Victoria E. QR-codes in food labeling: outlook for food science and nutrition. Ann Nutr Metab 2013;63(suppl 1):366-7.
  35. Ministerio de Fomento. Sistemas de gestión de la calidad según ISO 9001:2000. Madrid, España: Ministerio de Fomento; 2005.
  36. Traverso ML, Salamano MC, Pérez B, Botta CA, Sopranzetti V, Colautti M. Aplicación de un programa de Acreditación en Servicios de Farmacia hospitalarios en Argentina. Farm Hosp. 2002;26(6):356-65.

## Aportación a la literatura científica

La elevada complejidad de las mezclas nutrientes parenterales (NP), la variedad de profesionales implicados y la posibilidad de errores con daño serio para el paciente han llevado a la elaboración de guías de práctica clínica y recomendaciones de actuación dirigidas a promover la calidad y disminuir el riesgo de daño provocado por este tipo de tratamiento. En consecuencia, la necesidad de controlar el Proceso de la NP y comprobar que se realiza con total seguridad, hace que disponer de un plan de trazabilidad y de un procedimiento de evaluación del sistema de autocontrol basado en el Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control, sea una exigencia imprescindible para el total cumplimiento de estos requisitos. Pero, a su vez, para aquellos otros que, sin serlo, sean necesarios para verificar la correcta vigilancia del sistema, la acreditación del adecuado funcionamiento y la total garantía de seguridad del paciente.

Este estudio propone establecer un sistema de control de la trazabilidad y el análisis de peligros al proceso de preparación, conservación, distribución y administración de mezclas nutrientes parenterales, describiendo todas sus etapas y caracterizando los puntos de control existentes en el proceso.

## Introducción

Las NP aportan al paciente por vía intravenosa, los nutrientes básicos que necesita y se administra cuando una persona debe recurrir a métodos alternativos que le permita recibir los nutrientes necesarios para poder vivir, al ser incapaz de recibir alimentos por tener excluida la función del tracto gastrointestinal. Las sustancias suministradas deben proporcionar la energía requerida y la totalidad de los nutrientes esenciales, y debe ser inocua y apta para su metabolismo. Se preparan en instalaciones apropiadas, generalmente en el servicio de Farmacia Hospitalaria, en las que se incluye la campana de flujo laminar, donde se realizan las manipulaciones con técni-

cas de asepsia rigurosa, para que estos preparados sean estériles.

Pueden contener más de 50 componentes con un alto potencial de interacciones químicas y físico – químicas entre sus ingredientes, la bolsa, el oxígeno, la temperatura y la luz. Estas interacciones son potencialmente iatrogénicas y en algunos casos pueden incluso comprometer la vida del paciente<sup>1</sup>. El manejo del soporte nutricional se ha clasificado como una de las cinco estrategias de muy alto impacto en relación con la seguridad fármaco-terapéutica en los pacientes<sup>2</sup>.

Es coherente controlar que todas las operaciones se llevan a cabo del modo previsto, y disponer de la documentación necesaria para llevar a cabo una exhaustiva evaluación del proceso de elaboración. Pero, los sistemas actuales de control son retrospectivos y no es posible evitar ciertas deficiencias en el proceso, aunque sirve para identificar puntos con posibilidad de error y por tanto susceptibles de mejora. Conseguir evitar, o al menos prevenir, las posibles complicaciones y riesgos de la NP supondría una mejora sustancial para la seguridad del paciente.

La NP, se administra en diferentes niveles asistenciales, desde Unidades de Cuidados Intensivos hasta en el propio domicilio del paciente. Esta NP domiciliaria, al igual que los demás tratamientos administrados fuera del ámbito hospitalario, requiere una cuidada planificación del plan estratégico que engloba la intervención, la monitorización y el seguimiento<sup>3</sup>. Para tal fin, en España, el grupo NADYA – SENPE creó en 1994 un registro de pacientes con NP domiciliaria que permite conocer una aproximación a la realidad de esta nutrición<sup>4,5</sup>. No existiendo ningún sistema que controle los peligros en el transporte hasta el domicilio de la NP y su conservación.

El entorno sanitario ha experimentado cambios importantes en los últimos años, los sistemas actuales de gestión priorizan la atención sanitaria orientada hacia la calidad total y la eliminación o corrección de prácticas inseguras para el paciente. Entre estas, cabe citar los errores de medicación como fuente potencial de daño, por lo que distintas organizaciones se dedican a la promoción del uso seguro de los medicamentos<sup>6</sup>. En el sopor-

te nutricional, cualquier error reviste gran importancia, dado que, aunque la frecuencia no sea muy elevada, la probabilidad de producir daño grave en el paciente es muy superior al de otro tipo de medicación<sup>7</sup>.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 87, alude a la trazabilidad de los medicamentos con el fin de asegurar y reforzar la seguridad de los mismos<sup>8</sup>. Igualmente, la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria recoge la importancia de garantizar la trazabilidad del proceso de preparación de un medicamento<sup>9</sup>. Resulta imprescindible pues, disponer de un sistema transparente, fiable y ágil que permita a las autoridades sanitarias reaccionar con rapidez y de forma adecuada ante riesgos detectados de calidad y seguridad de los medicamentos. Así, el sistema que se implante tiene que tener la certeza de determinar qué productos forman parte de su composición y quiénes son sus proveedores (trazabilidad hacia atrás), el seguimiento de los productos en el momento de su elaboración (trazabilidad interna o de proceso), independientemente de si se producen o no en el Servicio de Farmacia del hospital y el rastreo de la nutrición una vez elaborada y distribuida, tanto a las diferentes plantas como si se hace a través de los servicios de hospitalización a domicilio (trazabilidad hacia delante). Es decir, se trata de relacionar los productos que se utilizan en la preparación, las operaciones o procesos que éstos han seguido (equipos, líneas, cámaras, mezclado, división,...) y los productos finales que salen de ella, su conservación, distribución y administración.

Por ende, debe disponer de un perfecto sistema de trazabilidad que garantice en todo momento la identificación de cualquier persona que intervenga en alguna etapa del proceso o de cualquier sustancia incorporada a la nutrición parenteral.

Según la *Codex Alimentarius Commission*, «trazabilidad es la capacidad para seguir el movimiento de un alimento a través de la(s) etapa(s) especificada(s) de la producción, transformación y distribución»<sup>10</sup>.

Para la puesta en marcha de los procedimientos de trazabilidad, además de las normativas correspondientes, se ha de tener en cuenta la necesidad de que los productos vayan siempre acompañados por la pertinente documentación<sup>9</sup>. Ambas exigencias suponen la identificación de los productos que se manejan en todo el proceso<sup>1,11</sup>.

Conviene subrayar que un sistema de trazabilidad no tiene porqué ser complicado; el mejor sistema de trazabilidad es aquél que encaja con los métodos de trabajo habituales y permite registrar la información necesaria a la que luego se pueda acceder de forma rápida y fácil.

Según la *International Organization for Standardization*, la estandarización o normalización es la actividad que tiene por objeto establecer, ante problemas reales o potenciales, disposiciones destinadas a usos comu-

nes y repetidos, con el fin de obtener un grado de ordenamiento óptimo. En ese contexto, los estándares de práctica profesional representan el procedimiento considerado de referencia por los expertos, aunque no por ello son reglas inflexibles, ni constituyen requerimientos obligados de práctica.

Está demostrado que la implantación de procedimientos sistematizados a la consecución de una mejora en la calidad del proceso prescripción – elaboración – conservación – dispensación – administración (en adelante Proceso), está plenamente relacionado con una utilización más eficiente de los recursos disponibles, consiguiendo de esta manera la adecuación a las actuales exigencias de calidad del entorno y al cumplimiento, en su elaboración y control, de la normativa vigente<sup>12,13</sup>. La consecución de una adecuada acreditación de la calidad permite establecer un sistema normalizado cuyos procesos estén perfectamente descritos y documentados, logrando la trazabilidad y supervisión de fases<sup>14</sup>. Si bien, el sistema debe poder evaluarse teniendo en cuenta la exactitud de la información almacenada y el tiempo de respuesta, que deberá ser el mínimo posible, ya que pueden existir riesgos para la salud de las personas<sup>15</sup>.

En consecuencia, el objetivo de este trabajos sería desarrollar el control de la trazabilidad y el análisis de peligros al proceso de preparación, conservación, distribución y administración de mezclas nutrientes parenterales, describiendo todas las etapas de la trazabilidad para la NP (Diagramas de flujo) y caracterizando los Puntos Críticos de Control (PCC) existente en el Proceso.

## Material y método

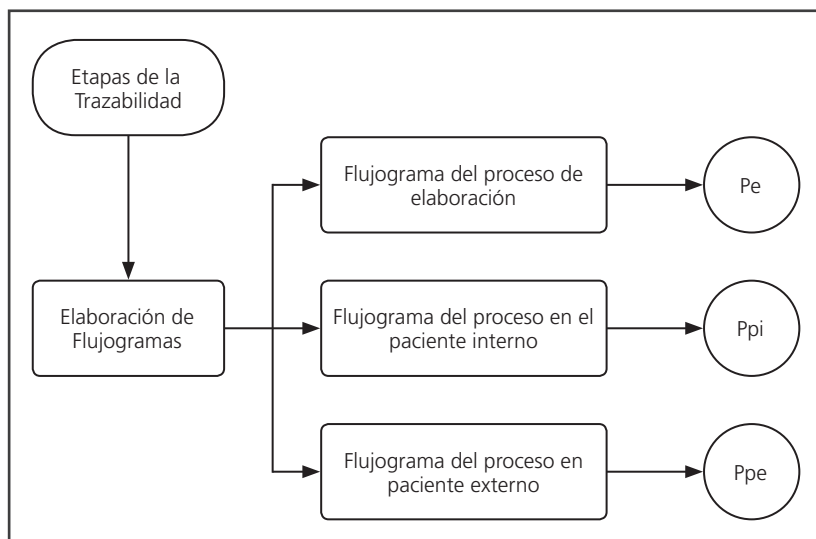
### Diseño

Se diseñaron tres procesos mediante notación gráfica normalizada *Business Process Modeling Notation* (BPMN) para simbolizar la gestión operativa de los distintos procesos de la cadena logística de la NP (Figura 1):

- Proceso de elaboración (Pe)
- Proceso en el paciente interno (Ppi)
- Proceso en el paciente externo (Ppe)

Este modelo de gestión permitió analizar y caracterizar cada uno de los pasos dentro del Proceso, lo que facilita el análisis de cada uno de ellos y la determinación y control de los posibles peligros: Puntos Críticos de Control (PCC). Además, esta metodología facilita que los procesos puedan ser fácilmente escalados (ampliados), si en algún momento fuera necesario, permitiendo eficiencia y eficacia ante cualquier cambio o nuevo requerimiento.

Se efectuó una gestión total de la trazabilidad de cada uno de los subprocesos, realizando para cada uno de ellos, los diagramas BPMN de sus distintos departamentos.



**Figura 1.** Diagrama de la gestión operativa de los distintos procesos de la cadena logística de la Nutrición Parenteral.

Todo este proceso se fundamentó en el cumplimiento del Consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales – 2008, en la Guía de normas de correcta fabricación de la Unión Europea: Anexo 1, fabricación de medicamentos estériles de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria

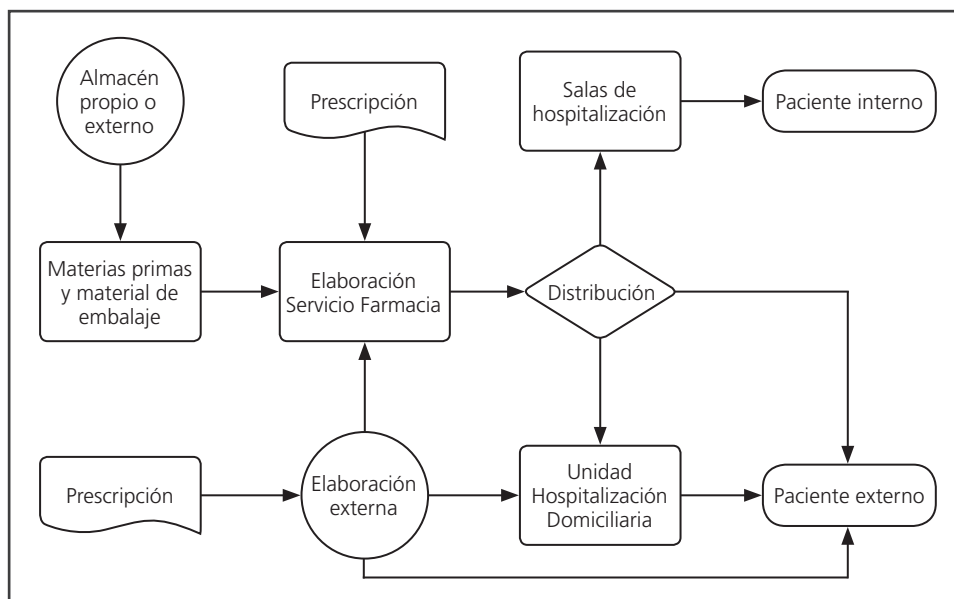
### Etapas y control de la trazabilidad

- Desarrollo de los flujogramas generales y específicos que aseguran las etapas de validación/transcripción de la prescripción, elaboración, conservación, distribución y administración, permitiendo su verificación en cualquier instante (Figura 2). Este punto se forma-

lizó mediante consenso de expertos formado por las farmacéuticas pertenecientes al Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca y Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, y por la médico de la Unidad de Hospitalización Domiciliaria del Hospital General Universitario de Alicante.

- Adopción de controles que confirmen la correspondencia entre el diagrama de flujo y todas las etapas que configuran el Proceso de la NP.

A partir de la elaboración de los diagramas de flujo y de los cuadros de gestión, se establecen los procedimientos documentados para poder identificar la adición de cualquier sustancia destinada a ser incorporada a una NP



**Figura 2.** Diagrama de flujo general del proceso de las mezclas nutrientes parenterales.

(trazabilidad hacia atrás). Y en todo caso, la correspondencia con la prescripción clínica que inicia el proceso.

Asimismo, se establecerá un procedimiento documentado que permita conocer en todo momento qué NP se ha suministrado y a quién (trazabilidad hacia delante), vinculando todos los productos que intervienen en el proceso de elaboración con la NP resultante (trazabilidad de proceso).

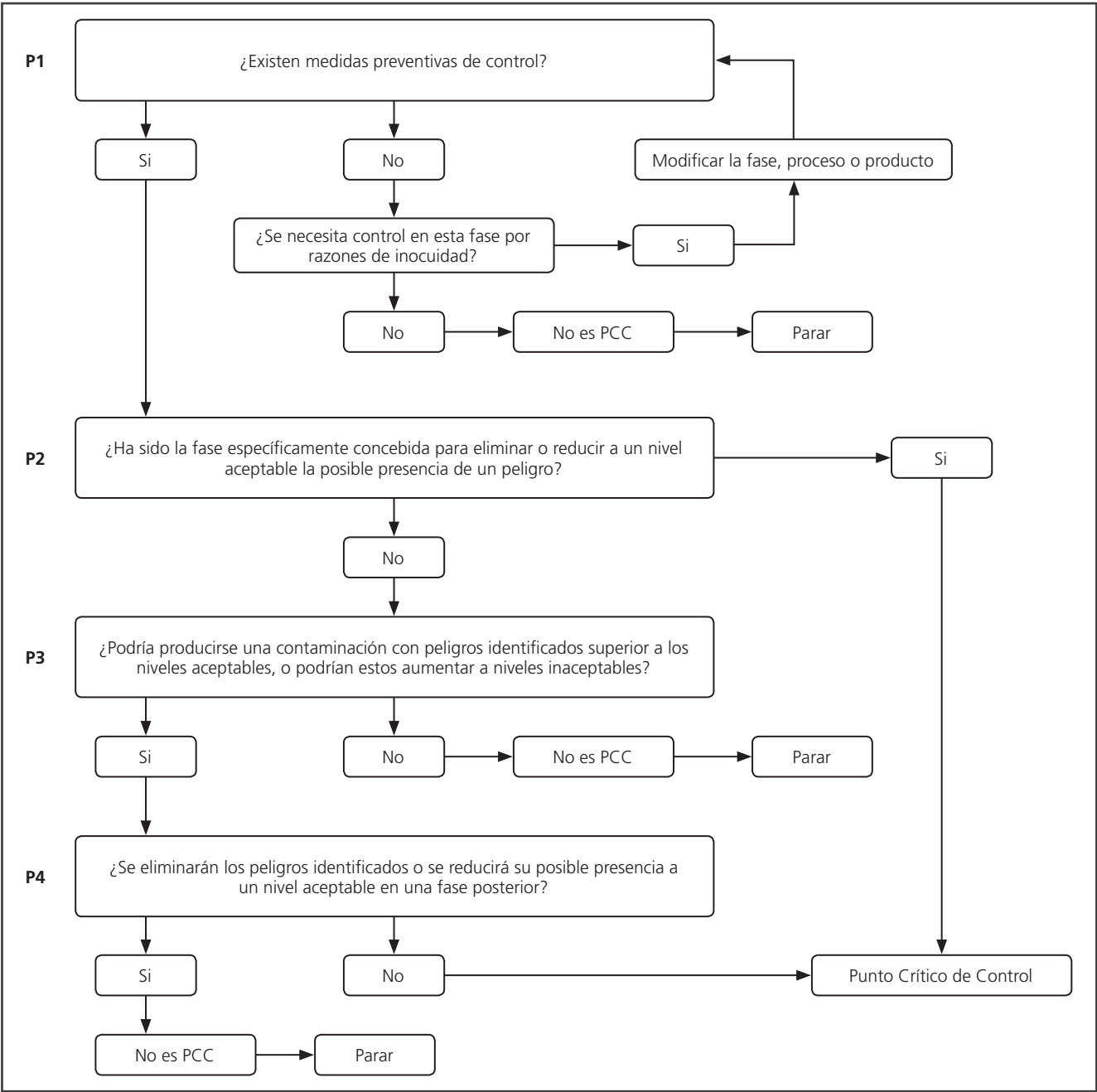
**Análisis de peligros y puntos críticos de control**

Se elaboraron los Cuadros de Gestión que contienen la identificación de los peligros significativos de cada

etapa, estableciendo las medidas de control apropiadas para cada peligro, determinando los Puntos Críticos de Control (PCC) y la secuenciación de decisiones para la identificación de los PCC (Figura 3).

Cada fase en la que puede aplicarse un control y que es esencial para prevenir o eliminar un peligro relacionado con la inocuidad de la NP o para reducirlo a un nivel aceptable, precisa de unas variables para la caracterización de cada PCC, siendo:

- Presencia (existencia del peligro).
- Incorporación o contaminación de la NP.
- Generación o crecimiento del peligro en la NP.



**Figura 3.** Secuenciación de decisiones para identificar los Puntos Críticos de Control en el proceso de la Nutrición Parenteral.



- Supervivencia (persistencia del peligro).

Las variables para la gestión del control del proceso son:

- Etapa: Cada proceso existente en el flujograma final del Sistema de Gestión de la Trazabilidad.
- Probabilidad del suceso (P): Variable del cálculo de índice de criticidad.
- Gravedad de los daños (G): Variable del cálculo de índice de criticidad.
- Índice de criticidad (IC): Resultado del cálculo  $P \times G$ .
- Cada uno de los pasos del árbol de decisiones: P1, P2, P3 y P4.
- Punto de Control (PC): Etapa que se decide controlar no siendo su Índice de Criticidad superior a 6.
- Punto Crítico de Control (PCC): Etapa de obligado control ya que su Índice de Criticidad es superior a 6.
- Medida de control: Medida para controlar cada uno de los Puntos Críticos a estudio.

### Cálculo del índice de criticidad para cada uno de los PCC

El criterio para evaluar cada peligro identificado se determinó por los criterios establecidos por la *International Featured Standards* (IFS). Y, se tuvieron en cuenta:

- Probabilidad del suceso (P): Se cuantificó por el histórico de sucesos y no conformidades, según consenso de expertos. A partir de disponer del histórico se clasificará en:
  - Bajo – ningún suceso o no conformidad en los últimos 2 años (valor igual a 1).
  - Medio – 1 ó 2 sucesos o no conformidades en el último año (valor igual a 3).
  - Alto – más de 2 veces en el último año (valor igual a 5).
- Gravedad de los daños (G):
  - Bajo – provoca un daño moderado o leve no provocando efectos adversos sobre la salud (valor igual a 1).
  - Medio – provoca daño grave o crónico, ocasionando efectos adversos leves en la salud y/o puede llegar a ser severo si existiera exposición al peligro por largos periodos de tiempo (valor igual a 3).
  - Alto – la existencia del peligro puede producir efectos adversos en al menos una parte de la población y/o ser una amenaza para la vida (valor igual a 6).

El **Índice de Criticidad** es el valor que se obtiene del cálculo entre la probabilidad del suceso y la gravedad de los daños.

$$IC = P \times G$$

Una vez aplicada la fórmula, todo resultado que fue mayor a 6, indicaba que ese posible PCC debía ser sometido a la secuenciación de decisiones para la identificación de los PCC (árbol de decisiones de la IFS, figura 3) y se estableció si la medida de control sobre la causa del peligro era un PCC o un punto de control (PC).

En todo caso, cuando el peligro tenía gravedad alta (valor igual a 6) pasó a ser considerado como mínimo un punto de control. Los peligros cuya medida de control no sea considerada como PCC, pero si PC, quedaron igualmente identificados en el cuadro de control, y deben ser sometidos también a vigilancia, indicándose las medidas a adoptar para asegurar que el PC se encuentra vigilado.

### Variables de identificación

Cada unidad de NP dispondrá de la información que identifique de forma inequívoca a cada una de ellas (caracterizándose como mínimo las variables recogidas en el Anexo II del Borrador del R.D. por el que se regula la trazabilidad de los medicamentos de uso humano), por lo que las variables para la identificación de cada unidad en el proceso de trazabilidad son el código nacional (en su caso), código unitario de la NP, fecha de caducidad, código de identificación del lote y código libre (para uso futuro).

### Resultados

A partir del consenso de expertos recogido en la figura 2 del Sistema de Gestión de la Trazabilidad se llega a la obtención del Sistema Global (Figura 4). En esta figura se describen todas las etapas que integran el procedimiento de gestión de la trazabilidad, lo que permite su seguimiento y reproducibilidad.

Después de analizar las distintas etapas del proceso de elaboración/distribución de las NP se identificaron los peligros con su correspondiente probabilidad y gravedad, para seguidamente analizarlo mediante el árbol de decisiones de la IFS (Figura 3), lo cual queda reflejado en el cuadro de gestión (Tabla 1).

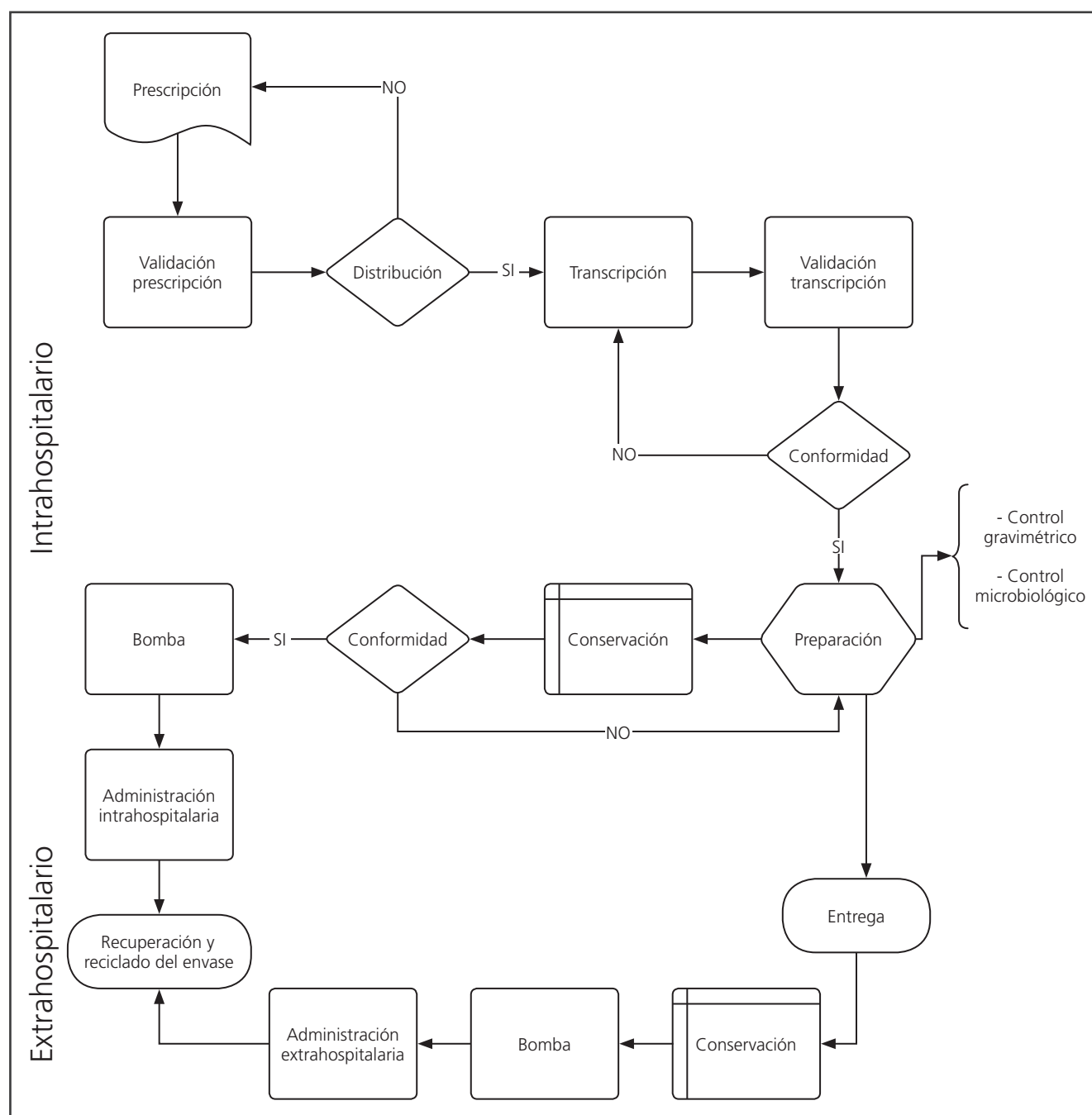
Mediante el cálculo del Índice de Criticidad correspondiente a cada etapa del Sistema de Gestión de la Trazabilidad se pudo obtener tanto los Puntos de Control como los Puntos Críticos de Control (Tabla 1).

Hay que tener en cuenta, según la metodología aplicada, que para someter las etapas a la secuenciación del árbol de decisiones, el Índice de Criticidad debía ser mayor a 6.

Para las etapas de validación de la prescripción y de transcripción no se consideró oportuno clasificarlas como PCC, teniendo en cuenta que los Servicios de Farmacia de los tres hospitales de referencia para este estudio, realizan estas etapas mediante un programa informático que depende de casas comerciales externas. Aun así, se tomó la determinación de incluirlas en el cuadro de gestión como PC:

- Validación de la prescripción: la probabilidad de error es bajo, pero la gravedad del suceso se computaría como máxima, siendo el Índice de Criticidad de 6 (1 x 6). Esta etapa deber realizarla un farmacéutico perteneciente al área de nutrición parenteral.





**Figura 4.** Diagrama de flujo específico del proceso de elaboración/distribución de las mezclas nutrientes parenterales.

- Transcripción de la prescripción: Los datos para el cálculo del Índice de Criticidad fueron iguales a la etapa de Validación ( $1 \times 6 = 6$ ). De todos modos, se aconseja que el control se lleve a cabo por un farmacéutico diferente al que realiza la validación.

Los PCC detectados fueron:

- Preparación: Presentó una probabilidad alta de que la etapa no se realice correctamente y la gravedad de los daños que produciría si eso ocurriera sería también alta, dando un Índice de Criticidad de

30. Las medidas de control que deberían llevarse a cabo son: la automatización del proceso para que el error humano sea el mínimo o realizar una doble comprobación para corroborar que se ha realizado correctamente. Además, se realizarán controles gravimétricos para cerciorar que el peso y el volumen son correctos, y controles microbiológicos para ratificar que no hay crecimiento microbiano en la NP. Puede ser interesante realizar controles analíticos en la mezcla final de determinados iones críticos (por ejemplo el potasio), especialmente en NP pediátricas

**Tabla 1.** Cuadro de gestión de cada etapa del proceso de trazabilidad de la Nutrición Parenteral cuyo Índice de Criticidad (IC) es igual o superior a 6

| Etapas                           | P | G | IC | P1 | P2 | P3 | P4 | PCC | Medida de control                                                                                  |
|----------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Validación de la prescripción    | 1 | 6 | 6  |    |    |    |    |     | Comprobación por un farmacéutico del área de NP                                                    |
| Transcripción de la prescripción | 1 | 6 | 6  |    |    |    |    |     | Comprobación, mediante listado de revisión, por farmacéutico distinto al que realizó la validación |
| Preparación                      | 5 | 6 | 30 | SI | SI |    |    | SI  | Automatización o lista de revisión<br>Control gravimétrico<br>Control microbiológico               |
| Conservación                     | 3 | 6 | 18 | SI | NO | SI | NO | SI  | Parámetros de nevera                                                                               |
| Bomba (infusión)                 | 5 | 6 | 30 | SI | SI |    |    | SI  | Volumen y tiempo de infusión                                                                       |
| Bomba (filtro)                   | 3 | 3 | 9  | SI | SI |    |    | SI  | Existencia e integridad del filtro                                                                 |
| Administración intrahospitalaria | 1 | 6 | 6  |    |    |    |    |     | Registro de administración                                                                         |
| Administración extrahospitalaria | 1 | 6 | 6  |    |    |    |    |     | Registro de administración                                                                         |

P=Probabilidad; G=Gravedad; IC=Índice de Criticidad; P1, P2, P3 y P4=Cada paso de la secuenciación de decisiones para identificar los PCC; PCC=Punto Crítico de Control; NP=Nutrición Parenteral

(la adición de nuevos controles supondría la reevaluación del proceso).

- Conservación: La probabilidad de que hubiera un problema en esta etapa fue considerada media, mientras que la gravedad de los daños que ocasionaría fue caracterizada alta, obteniéndose un Índice de Criticidad de 18. Se trata de un PCC tanto en el ámbito intrahospitalario como extrahospitalario. La medida de control que se propuso fue el control de los parámetros de la nevera/frigorífico, ya que en este paso lo más importante es que la temperatura sea la correcta porque en caso contrario podría haber crecimiento microbiano dejando inservible la NP.
- Bomba: Esta etapa se subdividió en dos fases:
  - a. Infusión: La probabilidad de que no se configure correctamente el dispositivo es alta, al igual que la gravedad de los daños en el caso de que no se haga, dando como resultado un Índice de Criticidad de 30. La medida de control es la selección adecuada del volumen y el tiempo de infusión para que de ese modo el ritmo sea el indicado y no se le ocasione ningún problema para el paciente.
  - b. Filtro: Tanto la probabilidad como la gravedad se consideraron en el valor medio, Índice de Criticidad igual a 9. La medida de control sería la comprobación de la existencia e integridad del filtro.

Las etapas de entrega de la NP y recuperación y reciclado de las bolsas (envases), obtuvieron un puntaje igual a 3, por lo que no se consideraron Puntos de Control y en consecuencia no se incluyeron en el Cuadro de Gestión.

Como síntesis, y para realizar una adecuada vigilancia y comprobación de los Puntos de Control y sobre todo de los Puntos Críticos de Control, se propone disponer de un listado de verificación donde registrar y documen-

tar todos los controles a realizar, sería muy recomendable contar con una aplicación informática que permitiera no solo ese control, sino además el poder disponer de un histórico de las actuaciones realizadas.

## Discusión

El procedimiento propuesto no viene a remplazar la normativa vigente, aunque si está concebido para la mejora del control de la gestión y la trazabilidad del proceso de la NP en beneficio de la atención al paciente, asegurando así la seguridad, continuidad y adherencia.

Las actividades de gestión de la calidad, su medición y mejora deben considerarse como una de las líneas estratégicas más importantes a desarrollar en los centros sanitarios<sup>16,17</sup>. Incluyendo los servicios de farmacia hospitalarios<sup>18,19</sup>.

Con la implantación de la gestión de la trazabilidad se establece un sistema normalizado cuyos procesos están perfectamente descritos y documentados, facilitándose su seguimiento y optimizando la supervisión de todas sus etapas. Además, son plenamente compatibles con las normas de calidad derivadas de la ISO-9000<sup>20</sup>, dado que este modelo promueve la gestión por procesos para mejorar los circuitos y la calidad de los productos finales<sup>21</sup>.

En la Nutrición Parenteral (NP), la garantía de calidad se basa en que todas las operaciones se lleven a cabo del modo previsto, y, existiendo la documentación necesaria que permita su evaluación<sup>1</sup>, para lo que es deseable la estandarización de las etapas de preparación, dispensación y control<sup>22</sup>. Así, un sistema de gestión por procesos, aplicado a la nutrición parenteral, garantiza la calidad y la seguridad, logrando la trazabilidad y la supervisión de las fases.

Una unidad farmacéutica apropiada para la fabricación de medicamentos, en este caso NP, se consigue gracias a un sistema de calidad diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua que permita la liberación uniforme de medicamentos con los atributos de calidad apropiados<sup>23</sup>. La protocolización de la NP es un concepto amplio que debe extenderse a todas las etapas que integran el proceso del soporte nutricional especializado<sup>24</sup>.

En relación a las etapas de entrega de la NP y la recuperación y reciclado de las bolsas (envases) que si bien no fueron consideradas como Puntos de Control en los resultados, ello no impide que si fuera conveniente se integren también en el sistema de gestión. Con ello, se promueve el registro de todas las etapas y a la vez permite cerrar el circuito de la trazabilidad. Al mismo tiempo, permitiría conocer si estos procesos han sido controlados, tanto desde el punto de vista de la disponibilidad del enfermo, sobre todo en la hospitalización domiciliaria, como de la importancia sanitaria y medioambiental que tiene desprenderse correctamente de los restos de medicamentos y sus envases.

La validación de la prescripción y su transcripción, si bien tienen un peso muy importante en la correcta elaboración de la NP, la probabilidad de errores se ha disminuido considerablemente con la utilización de programas informáticos. Además de realizar los cálculos matemáticos, estos programas disponen de alertas que ayudan a comprobar la estabilidad de la mezcla, detectar posibles incompatibilidades entre sus componentes, vigilar posibles desviaciones de las recomendaciones clínicas y cumplir los límites de seguridad que facilitan el proceso de validación farmacéutica<sup>1</sup>. La prescripción electrónica asistida integrada con los sistemas de gestión, en el área de la NP, ha demostrado la disminución de los errores potenciales que se producen y un aumento en la calidad de todo el proceso<sup>25,26</sup>. Sería adecuado llegar a generar un proceso de intercambio de información, entre el programa de prescripción y el sistema de gestión de la trazabilidad que permitiera lograr un proceso global integrado.

Al gestionar la etapa de preparación se estimó como una primera medida de control la adición de los diferentes productos, siempre teniendo en cuenta la automatización de esta etapa mediante procedimientos informáticos, ya comentado anteriormente. El doble listado de revisión (o *check control*) se tendrá que utilizar siempre que no se disponga de un sistema informático alternativo. Ahora bien, una de las estrategias establecidas para la vigilancia de la calidad del producto elaborado es el control gravimétrico, que consiste en comparar el peso real del producto con el calculado según el volumen y densidad de cada uno de los componentes<sup>1,27</sup>. Pérez Serrano y cols.<sup>28</sup>, señalaron que establecer un control gravimétrico rutinario era una estrategia útil, sencilla y rápida que podía ayudar a garantizar la calidad de la elabora-

ción de la NP, no encontrando relación estadísticamente significativa entre el error gravimétrico y el volumen final. Para poder gestionar esta medida de control únicamente se necesita disponer de una báscula calibrada o verificada y personal formado para realizar la pesada. Los márgenes de error en el control gravimétrico están claramente recogidos en el Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales<sup>1</sup>.

En aquellos casos donde la NP no se administra inmediatamente después de la preparación y en los pacientes domiciliarios, la etapa de conservación adquiere gran importancia. En el proceso de trazabilidad se deberá vigilar la adecuación de la temperatura de almacenamiento y de transporte, registrando y documentando los parámetros de la cámara o nevera. Es adecuado determinar el lugar y la forma en el que se permite el almacenamiento de estas fórmulas<sup>29,30</sup>.

En el proceso de administración se ha querido diferenciar la gestión de la etapa de la bomba de infusión, ya que mediante la misma se debe asegurar un ritmo de perfusión preciso y regular durante el periodo programado. Estas bombas deben reunir una serie de características y, en los procesos domiciliarios, se debe entrenar al paciente y cuidadores en su manejo y en la interpretación de las alarmas<sup>31</sup>. Es obvio que las medidas de control se deben establecer sobre estos dos parámetros (velocidad de infusión y tiempo) y en ellos se ejercerá la verificación.

En relación con la bomba de infusión, otro PCC que debe ser controlado y se debería incluir la vigilancia sería la existencia e integridad de un filtro para disminuir el embolismo aéreo y la posibilidad de sepsis<sup>32</sup>.

Por supuesto, que habrá que registrar la propia administración de la NP, bien mediante el registro por el personal sanitario en el proceso intrahospitalario, bien por gestión del propio enfermo, o cuidador, en el domiciliario (extrahospitalario).

No se ha determinado una etapa específica para el control microbiológico de la NP ya que, como indica el consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales<sup>1</sup>, resulta logística y económicamente irrealizable. Ahora bien, ello no implica que no se deban establecer medidas que permitan evaluar el proceso para detectar deficiencias y aplicar medidas correctoras para mejorarlo.

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) considera que la NP debe integrarse en un sistema estandarizado con el fin de mejorar la seguridad del paciente, la pertinencia clínica, maximizar la eficiencia de los recursos y minimizar los incidentes procesales<sup>29</sup>.

Comentar que disponer una aplicación informática para la gestión de la trazabilidad de todo el Proceso de la NP facilitaría en gran manera el seguimiento de la gestión de la trazabilidad y, sobre todo, el tener un histórico de los registros que permitiera evaluar en cualquier momento sistema global.

Futuras aplicaciones de la *mHealth* para la práctica asistencial de la nutrición clínica serán las tecnologías remotas y asistidas de ciertos parámetros y constantes, buscando la monitorización y en ocasiones el autocontrol del paciente<sup>33</sup>. El uso de los códigos QR (*Quick Response code*) ofrece la posibilidad de desarrollar sistemas sencillos, baratos y funcionales basados en el reconocimiento óptico de pegatinas de bajo coste asociadas a objetos físicos. Se trata de sistemas que, usando la interacción con plataformas Web, permiten la provisión de servicios avanzados que ya se encuentran muy extendidos en muchos contextos de la vida cotidiana en el momento actual. Su filosofía basada en el reconocimiento automático de mensajes embebidos en estos diagramas con dispositivos de baja capacidad de cómputo, los hace ideales para su integración en la vida diaria de cualquier tipo de usuario. Desafortunadamente, este potencial aún no está plenamente explotado en el dominio de las ciencias de la nutrición<sup>34</sup>.

Es conveniente señalar que para que un sistema de gestión pueda operar eficazmente se debe crear un ambiente en el que todas las personas se encuentren completamente involucradas<sup>35</sup>. En este sentido, Miana Mena y cols.<sup>14</sup>, concluían que uno de los pilares básicos en la implantación de un sistema de gestión es el compromiso de los miembros de la entidad y la dirección en esta tarea, integrándola a la cultura de la organización y asumiéndola como una conducta en su trabajo diario<sup>36</sup>. De su participación y experiencia aparecen nuevas ideas que ayudan a la mejora de los procesos.

Una importante limitación a la hora de establecer un sistema de análisis de peligros es no tener adecuadamente implantados los planes de apoyo (prerrequisitos) encaminados a controlar los peligros generales. Como mínimo se deberían instaurar: Plan de control de la calidad del agua, plan de limpieza y desinfección, plan de formación, plan de mantenimiento preventivo, plan de control de plagas y sistema de vigilancia, plan de control de residuos y por descontado el plan de trazabilidad que resulta básico para conocer adecuadamente todas las etapas del Proceso.

Por todo lo expuesto, se podría concluir que la NP debe integrarse en un sistema normalizado de gestión con el fin de mejorar la seguridad del paciente, la pertinencia clínica, maximizar la eficiencia de los recursos y minimizar los incidentes procesales. Con el sistema propuesto, se permite establecer un sistema global cuyas etapas quedan totalmente caracterizadas, permitiendo su control y verificación.

Sería deseable disponer de una aplicación informática que facilitaría el seguimiento de la gestión de la trazabilidad y, sobre todo, el tener un histórico de los registros (etapas) que permitiera evaluar en cualquier momento el sistema.

## Agradecimientos

Este trabajo cuenta con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, España, mediante el Proyecto

de Investigación en Salud con referencia **PI13/00464** y la cofinanciación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional - "Una manera de hacer Europa".

## Bibliografía

- Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñeiro Corrales G, *et al.*; Grupos de Nutrición de SENPE y SEFH. Consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):78-107.
- González-Navarro M, González-Valdivieso J, Borrás-Almenar C, Jiménez-Torres NV. Gestión de la calidad en nutrición parenteral: Prevalencia de hiperglucemia en pacientes con nutrición parenteral total. *Nutr Hosp.* 2009;24(1):103-5.
- Planas Vila M, de la Cuerda Compés C, Luengo Pérez LM. Nutrición artificial domiciliaria. En: Gil Hernández A, director. *Tratado de Nutrición*, tomo IV; Nutrición clínica, 2ª edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 201-23.
- Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J, Culebras J; Red Mel-CYTED. Información en Nutrición Domiciliaria: la importancia de los registros. *Nutr Hosp.* 2008;23(3):220-5.
- Juana-Roa J, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. La realidad de la nutrición parenteral domiciliaria en España. *Nutr Hosp.* 2011;26(2):364-8.
- Institute for Safe Medications Practices [sede web]. Impact of USP-ISMP Medication Error Reporting Program (MERP). [Citado: 25-05-2015]. Disponible en: <http://www.ismp.org/about/merpimpact.asp>
- Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourq L, Hiele M, Willems L. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review of global practices. *Clin Nutr* 2012;31(5):602-8.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº178, (27 de julio de 2006).
- Casas Lara ME, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid, España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.
- Regulation (EC) No 178/2002, of 28 January 2002, of the European Parliament and of the Council of the European Union, laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. *Official Journal of the European Union*, L31/1, (1.2.2002).
- Llop Talaverón JM, Martorell Puigserver C, Mercadal Orfila G, Badía Tahull MB, Rancano I, Abascal N, *et al.* Automatización de la elaboración de nutrición parenteral: adecuación a la legislación actual. *Nutr Hosp.* 2006;21(2):184-8.
- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. *Boletín Oficial del Estado*, nº65, (16 de marzo de 2001).
- Miana Mena MT, Fontanals Martínez S, López Púa Y, López Suñé E, Codina Jané C, Ribas Sala J. Description of the ISO 9001/2000 certification process in the parenteral nutrition area. *Farm Hosp.* 2007;31(6):370-4.
- Bouchoud L, Sadeghipour F, Fleury S, Bonnabry P. TCH-051 Validation of an automated compounding set up once a week for parenteral nutrition solutions. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2013;20:A86-7.

16. Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA). Indicadores de calidad para hospitales del sistema nacional de salud. Oviedo, España: SECA; 2011.
17. Joint Commission International (JCI). Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals. 4th edition. Illinois, USA: JCI; 2011.
18. Martínez Fernández-Llamazares C, Barrueco Fernández N, Jiménez Manzorro A, Lobato Matilla E, Caro González L, Sanjurjo Sáez M. Implementation of a quality plan (ISO 9001) in a hospital pharmacy service. *EJHP Practice*. 2005;2:25-8.
19. Llodrá Ortola V, Morey Riera MA, Perelló Roselló X, Vaquer Sunyer X. Acreditación de un Servicio de Farmacia según la norma ISO 9002. Experiencia en la Fundación Hospital Manacor. *Farm Hosp*. 2001;25(4):229-39.
20. Van den Heuvel J, Koning L, Bogers AJC, Berg M, Van Dijen. An ISO 9001 quality management system in a hospital: Bureaucracy or just benefits? *Int J Health Care Qual Assur*. 2005;18(5):361-369.
21. López-Revuelta K, Lorenzo S, Gruss E, Garrido MV, Moreno JA. Aplicación de la gestión por procesos en nefrología. Gestión del proceso hemodiálisis. *Nefrología*. 2002;22(4):329-39.
22. Mirtallo J, Canada T, Jonson D, Kumpf V. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(6):S39-70.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario: Capítulo 1, Sistema de Calidad Farmacéutico [monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013 [citado 25 mayo 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/OXQXQI>
24. Sirvent M. Protocolización de la nutrición parenteral. Barcelona, España: Fresenius Kabi España SAU; 2010.
25. Puangco MA, Nguyen HL, Sheridan MJ. Computerized PN ordering optimizes timely nutrition therapy in a neonatal intensive care unit. *J Am Diet Assoc*. 1997;97(3):258-61.
26. Bermejo Vicedo T, Delgado Tellez de Cepeda L, Navarro Cano, *et al*. Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general. *Nutr Hosp*. 2005;20(3):173-81.
27. Committee for proprietary medical products. Note for guidance on manufacturing of the finished dosage form. London, UK: European Agency for the Evaluation of Medical Products; 1996. CPMP/QWP/486/95
28. Pérez Serrano R, Vicente Sánchez MP, Arteta Jiménez M. Control gravimétrico en la nutrición parenteral: de la teoría a la práctica. *Nutr Hosp*. 2011;26(5):1041-4.
29. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J; ASPEN Board of Directors and Task Force on Parenteral Nutrition Standardization. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31(5):441-8.
30. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, *et al*. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009;28(4):467-79.
31. Gómez Enterría P, Laborda González L. Preparación, métodos y pautas de administración de la nutrición parenteral domiciliaria: Seguimiento de los pacientes - Educación a pacientes y cuidadores. *Nutr Hosp Suplementos*. 2009;2(1):18-24.
32. Grant J. Recognition, prevention, and treatment of home total parenteral nutrition central venous access complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(5 Suppl):S21-8.
33. Wanden-Berghe C. Calidad, innovación y desarrollo tecnológico en nutrición enteral en el siglo XXI. *Nutr Hosp*. 2015;31(Supl. 5):67-76.
34. Sanz-Valero J, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Martínez de Victoria E. QR-codes in food labeling: outlook for food science and nutrition. *Ann Nutr Metab* 2013;63(suppl 1):366-7.
35. Ministerio de Fomento. Sistemas de gestión de la calidad según ISO 9001:2000. Madrid, España: Ministerio de Fomento; 2005.
36. Traverso ML, Salamano MC, Pérez B, Botta CA, Sopranzetti V, Colautti M. Aplicación de un programa de Acreditación en Servicios de Farmacia hospitalarios en Argentina. *Farm Hosp*. 2002;26(6):356-65.



## COMUNICACIÓN BREVE

# Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica

Vanessa Romero Díaz-Maroto, Marina Sánchez Cuervo, Miguel Ángel Rodríguez Sagrado y Teresa Bermejo Vicedo

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España.*

### Resumen

**Objetivo:** evaluar la adherencia de pacientes con hepatitis B crónica que inician tratamiento con entecavir como primera línea, y relacionarla con la efectividad.

**Métodos:** estudio observacional retrospectivo realizado entre enero de 2007 y junio de 2013. Se incluyeron pacientes tratados con entecavir al menos durante un año. Se consideró un paciente adherente si la adherencia media era  $\geq 95\%$ . Se evaluó la respuesta virológica (ADN VHB  $< 20\text{UI/ml}$  mediante la reacción en cadena de la polimerasa), bioquímica (normalización de alanina aminotransferasa [AAT]) y serológica (pérdida del antígeno de superficie [HBsAg]) a los 12 meses.

**Resultados:** se incluyeron 85 pacientes. La adherencia media fue 94,2 (DE 12,8)%. El 85,7% de los pacientes adherentes lograron respuesta virológica vs. el 71,4% de los de no adherentes (OR:2,40; IC95%:0,60–9,54;  $p=0,19$ ).

El 87,9% de los pacientes adherentes y el 85,7% de los no adherentes normalizaron niveles de AAT (OR:1,21; IC95%:0,22–6,60;  $p=0,56$ ). Solo dos pacientes adherentes mostraron pérdida del HBsAg.

**Conclusión:** la adherencia media no es alta. Los pacientes sin adherencia presentan una mayor tendencia al fracaso virológico, por lo que es necesario fomentar una mejora en la adherencia a los tratamientos.

### Adherence to entecavir for chronic hepatitis B and correlation with effectiveness

#### Abstract

**Purpose:** to evaluate adherence of patients with chronic hepatitis B initiated on entecavir as first-line treatment and to correlate adherence with effectiveness.

**Methods:** observational retrospective study performed between January 2007 and June 2013. Patients treated with entecavir for at least one year were included. A patient was considered to be adherent if median adherence was  $\geq 95\%$ . Virological response (HBV DNA  $< 20\text{UI/ml}$  by Polymerase Chain Reaction), biochemical response (normalized level of alanine amino transferase [AAT]) and serological response (loss of hepatitis B surface antigen [HBsAg]) was assessed at month 12.

**Results:** 85 patients were included. The median adherence rate was 94.2 (SD 12.8)%. 85.7% of the adherent patients achieved a virological response in contrast with 71.4% of the nonadherent patients (OR:2,40; IC95%:0,60–9,54;  $p = 0,19$ ).

87.9% of the adherent patients and 85.7% of the nonadherent patients showed normalized level of AAT (OR:1,21; IC95%:0,22–6,60;  $p = 0,56$ ). Two adherent patients showed clearance of hepatitis B surface antigen.

**Conclusion:** the median adherence is not high. Nonadherent patients have a trend towards a higher rate of virological failure so it is necessary to promote improved adherence to treatment.

#### PALABRAS CLAVE

Hepatitis B crónica; Entecavir; Efectividad; Adherencia al tratamiento

#### KEYWORDS

Hepatitis B; Chronic; Entecavir; Effectiveness; Medication adherence

Farm Hosp. 2015;39(6):378-381

Farm Hosp. 2015;39(6):378-381

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vanessa.romero@salud.madrid.org (Vanessa Romero Díaz-Maroto).



## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) crónica es un importante problema de salud pública. Alrededor de 400 millones de personas padecen una infección crónica por el VHB<sup>1</sup>. Incluso en países desarrollados en los que existen programas de vacunación y disponibilidad de tratamiento eficaz, la prevalencia de la enfermedad es alta. En Europa se estima que unos 14 millones de personas presentan infección crónica por el VHB<sup>2</sup>.

Actualmente se dispone de tratamiento eficaz, cuyo principal objetivo es lograr la supresión sostenida de la replicación viral, evitando la progresión de la enfermedad hepática y el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma<sup>2,3,4</sup>. Para ello se dispone de varias estrategias de tratamiento: los interferones alfa, los análogos de nucleósidos (lamivudina, entecavir y telbivudina) y los análogos de nucleótidos (adefovir dipivoxil y tenofovir)<sup>5,6</sup>.

Tanto la efectividad de entecavir como de tenofovir ha sido demostrada para el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica, dando lugar a una disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad<sup>7</sup>. En la Comunidad de Madrid, el Servicio Madrileño de Salud recomendó en el año 2013 tenofovir como primera línea de tratamiento por ser la estrategia más coste-efectiva<sup>8</sup>. Esto conlleva un menor número de pacientes tratados con entecavir y menos datos de efectividad y adherencia disponibles.

Dichos fármacos tienen una potente actividad antiviral, sin embargo no erradican el VHB, por lo que en la mayoría de pacientes deben ser administrados durante largos periodos de tiempo, dificultando la adherencia a largo plazo<sup>5</sup>. Además, la eficacia en los ensayos clínicos no siempre se corresponde con la efectividad en la práctica clínica. En el primer caso, los pacientes están altamente supervisados, normalmente presentan pocas comorbilidades y pueden encontrarse más motivados. Esto lleva a que la adherencia observada en la práctica clínica sea menor a la esperada, lo que también puede relacionarse con la efectividad del tratamiento antiviral<sup>2</sup>.

Por otra parte, en los tratamientos crónicos se estima que, para obtener un buen resultado terapéutico, se necesita alcanzar adherencias superiores al 80%<sup>1</sup>. En el caso de los antirretrovirales, es necesario un grado de adherencia superior al 95% para garantizar la eficacia<sup>9</sup>. En tratamientos para la hepatitis b, una adherencia menor del 100% se relaciona con una menor tasa de supresión virológica<sup>5,6</sup>.

Actualmente existen pocos estudios publicados sobre el uso de análogos anti-VHB en la práctica clínica<sup>10</sup>. El objetivo de este estudio es evaluar la adherencia de pacientes con hepatitis B crónica que inician tratamiento con entecavir como primera línea, y relacionar dicha adherencia con la efectividad del tratamiento.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento con entecavir como primera línea de la infección crónica por VHB entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de junio de 2013, y se evaluó la respuesta tras un año de tratamiento. Se excluyeron los pacientes con VIH, hepatitis C o hepatitis D, así como los receptores de un trasplante hepático.

La adherencia media se definió como la proporción de días que un paciente tenía suficiente medicación para tomar el 100% de la dosis prescrita, y se calculó mediante la siguiente fórmula: adherencia media (%) = número de días de medicación dispensada / número de días entre las dispensaciones x 100. Se evaluó mediante los registros de dispensación del Servicio de Farmacia, analizándose un periodo de 12 meses desde el inicio del tratamiento.

En este caso, al igual que para el VIH, consideramos un paciente adherente cuando la adherencia media era  $\geq 95\%$ .

La efectividad se evaluó mediante el análisis de la respuesta virológica, bioquímica y serológica a los 12 meses de iniciar el tratamiento<sup>2,5,6</sup>. Para ello, se recogieron de la historia clínica los siguientes datos: la concentración de ADN del VHB mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), los niveles de alanina aminotransferasa (AAT) y la concentración del antígeno de superficie (HBsAg) en suero. De esta forma, se consideró que un paciente presentaba respuesta virológica cuando los niveles de ADN del VHB eran indetectables por PCR ( $<20$  UI/ml), respuesta bioquímica cuando los niveles de AAT eran normalizados (5-40 UI/l) y respuesta serológica cuando se producía pérdida del HBsAg<sup>2</sup>.

Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje. Las cuantitativas, como media aritmética y entre paréntesis su desviación estándar. Para analizar la asociación entre las variables categóricas se utiliza el test exacto de Fisher. El análisis estadístico se realiza mediante el programa SPSS versión 20 y Epidat versión 3.0.

## Resultados

Se incluyó a 85 pacientes, de los cuales dos de ellos se consideraron pérdidas por no completar el año de tratamiento y no se consideraron en el análisis estadístico. El 69,9% eran hombres y la edad media fue de 51,4 (DE 15,0) años. Las características demográficas y basales de la muestra se describen en la tabla 1.

La adherencia media de toda la cohorte fue del 94,2 (DE 12,8)%. Un total de 66 pacientes (79,5%) fueron considerados adherentes mientras que 17 pacientes (20,5%) fueron clasificados como no adherentes. El 28,9% de los pacientes presentaron una adherencia del 100%. Los hombres presentaron mayor adherencia que las mujeres,

**Tabla 1.** Datos descriptivos y basales de la muestra

| Datos descriptivos y basales      |                    |
|-----------------------------------|--------------------|
| Número total de pacientes (n)     | 83                 |
| Hombres (n; %)                    | 58; 69,9           |
| Mujeres (n; %)                    | 25; 30,1           |
| Edad media (años)                 | 51,4 (DE 15,0)     |
| 18-44 (%)                         | 37,3               |
| 45-83 (%)                         | 62,7               |
| Nivel medio de ADN; rango (UI/ml) | 8.418; 0 - 626.625 |
| Nivel medio de AAT; rango (UI/l)  | 31; 6 - 105        |
| Pérdida HBsAg (%)                 | 2,7                |

considerándose adherentes el 81,0% y el 76,0% respectivamente (OR: 1,35; IC 95%: 0,44-4,17;  $p=0,40$ ).

En relación a la efectividad del tratamiento con entecavir, a los 12 meses el 85,7% de los pacientes adherentes alcanzaron la respuesta virológica, en contraposición con el 71,4% de los no adherentes. Estos últimos presentaron mayor riesgo de falta de supresión viral (OR: 2,40; IC 95%: 0,60-9,54;  $p=0,19$ ), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

En cuanto a la respuesta bioquímica, el 87,9% de los pacientes adherentes y el 85,7% de los no adherentes presentaron niveles normalizados de AAT a los 12 meses del tratamiento, sin ser las diferencias estadísticamente significativas (OR: 1,21; IC 95%: 0,22-6,60;  $p=0,56$ ).

Por último, sólo dos pacientes adherentes consiguieron respuesta serológica y ninguno de los clasificados como no adherentes, por lo que el análisis estadístico no pudo realizarse. Los resultados de adherencia, respuesta virológica y bioquímica se describen en la tabla 2.

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran una adherencia moderada al tratamiento con entecavir en pacientes con VHB crónica. Una adherencia media del 79,5% no asegura una respuesta óptima al tratamiento, como ya se indicaba en el trabajo de Chotiyaputta et al.<sup>5</sup>.

Los resultados en nuestra cohorte muestran una tendencia que relaciona la adherencia al tratamiento con entecavir con la supresión del ADN del VHB, pese a no alcanzarse significación estadística. La importancia de la adherencia al tratamiento con análogos anti-VHB ya fue

anteriormente evidenciada por Hongthanakorn et al.<sup>11</sup>, quienes demostraron que, en aproximadamente el 40% de los pacientes que presentan elevación del ADN viral, este resultado no está relacionado con resistencias a los fármacos antivirales, sugiriendo que se podría deber a la falta de adherencia. Otros autores también han puesto de manifiesto que la adherencia parece ser un factor independiente que se asocia a la supresión virológica durante el tratamiento con análogos anti-VHB<sup>6,12</sup>.

En cuanto a la respuesta bioquímica y serológica, los resultados de nuestro estudio se hallan en la línea de los publicados por Scaglione SJ y Lok AS<sup>2</sup>, quienes analizaron la respuesta bioquímica y serológica tras un año de tratamiento, encontrando que el 68% presentaban niveles normalizados de AAT, pero sólo el 5% pérdida de HBsAg.

Por otra parte, para evaluar la adherencia existen diferentes métodos de medida: los directos (monitorización de las concentraciones plasmáticas, análisis de la evolución clínica y datos analíticos) y los indirectos (valoración del profesional sanitario, dispositivos electrónicos, recuento de medicación, registros de dispensación de Farmacia y cuestionarios)<sup>14</sup>. En nuestro caso se emplearon los registros de dispensación del Servicio de Farmacia, uno de los métodos indirectos más utilizados en la práctica clínica<sup>15</sup>. Sin embargo este método presenta algunas limitaciones, como que la dispensación de la medicación no significa el cumplimiento correcto, y que la movilidad de los pacientes y el hecho de que compartan medicación puede dar lugar a sesgos en la valoración, generalmente por sobreestimación. Pese a ello, es un método con una sensibilidad y especificidad aceptables<sup>13</sup>, lo que justifica su utilización en este estudio. Así, pensamos que nuestros datos muestran una visión real de la situación actual de la adherencia a entecavir en la práctica clínica.

Otras limitaciones del estudio son su naturaleza retrospectiva, el pequeño tamaño muestral y el no haber evaluado factores que pudieran estar influyendo en la adherencia al tratamiento tales como el nivel sociocultural, efectos adversos, etc.

Finalmente, según los resultados del estudio, concluimos que la adherencia al tratamiento con entecavir no es la óptima. Aunque no se haya alcanzado significación estadística, parece existir una tendencia a una mayor respuesta virológica en los pacientes adherentes. De esta forma se evidencia la importancia de continuar fomentando la adherencia de los pacientes con VHB crónica, garantizando así la efectividad del tratamiento.

**Tabla 2.** Resultados respuesta virológica y bioquímica

|                      | Adherentes (%) | No adherentes (%) | Diferencia (OR; IC 95%) |
|----------------------|----------------|-------------------|-------------------------|
| Respuesta virológica | 85,7           | 71,4              | 2,40; 0,60 - 9,54       |
| Respuesta bioquímica | 87,9           | 85,7              | 1,21; 0,22 - 6,60       |

La adherencia media fue del 94,2 (DE 12,8)%. El 79,5% de los pacientes fueron considerados adherentes, y el 20,5% no adherentes.

## Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Han SH, Jing W, Mena E, Li M, Pinsky B, Tang H et al. Adherence, persistence, healthcare utilization, and cost benefits of guideline-recommended hepatitis B pharmacotherapy. *J Med Econ.* 2012;15:1159-66.
2. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology.* 2012;142:1360-8.
3. Martín-Mateos RM, Moreira-Vicente VF, Cuesta-López I, Rodríguez-Sagrado MA, García-Alonso FJ, González-Tallón AI et al. Adherencia y persistencia al tratamiento en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:293-4.
4. Guía Clínica AUGÉ. Manejo y tratamiento de la infección por Virus de la Hepatitis B (VHB). Serie de Guías Clínicas MINSAL, 2013.
5. Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok AS. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs. *J Viral Hepat.* 2012;19:205-12.
6. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, Janssen HL, Mutimer D, Pol S et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *European Association For The Study Of The Liver. J Hepatol.* 2012;57:167-85.
7. Tujios SR, Lee WM. Update in the management of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29:250-6.
8. Indicadores preferentes del Contrato Programa de Atención Especializada 2013. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Farmacéuticos y Sanitarios; 2013.
9. Panel de Expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2014. Disponible en [http://www.gesida-seimc.org/guias\\_clinicas.php?mn\\_MP=406&mn\\_MS=407](http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=407). Acceso realizado el 05 de junio de 2014.
10. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Chaung KT, Nguyen HA et al. Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2011;56:2423-31.
11. Hongthanakorn C, Chotiyaputta W, Oberhelman K, Fontana RJ, Marrero J, Licari T, et al. Virological Breakthrough and resistance in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogues in clinical practice. *Hepatol.* 2011;50:1854-63.
12. Sogni P, Carrieri MP, Fontaine H, Mallet V, Vallet-Pichard A, Trabut JB et al. The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues. *Antivir Ther.* 2012;17:395-400.
13. La adherencia, nuevo paradigma en la relación farmacéutico-paciente. IV Jornadas de excelencia en Farmacia Hospitalaria. Febrero de 2014.
14. Wu Y, Johnson KB, Roccaro G, Lopez J, Zheng H, Muir A et al. Poor Adherence to AASLD Guidelines for Chronic Hepatitis B Management and Treatment in a Large Academic Medical Center. *Am J Gastroenterol.* 2014. 109(6):867-75.
15. Knobel H, Polo R, Escobar I, (Coordinadores). Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización Junio de 2008). Disponible en: [www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida\\_dcyr2008\\_adherenciaTAR.pdf](http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf) (Acceso realizado el 29 de enero de 2015).



## REVISIONES

Artículo bilingüe inglés/castellano

# Physiopathology and treatment of critical bleeding: a literature review

## Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura

Celia González Guerrero and José Bruno Montoro Ronsano

*Servicio de Farmacia, Hospital de la Vall d'Hebrón de Barcelona, Spain.*

### Abstract

**Objectives:** to develop the different factors involved in the physiopathology of trauma-induced coagulopathy, through a review of publications on the matter; as well as to assess the evidence available on the treatment of critical bleeding and the recommendations by clinical practice guidelines.

**Methods:** a search has been conducted on the bibliography published about the physiopathology and treatment of critical bleeding in the PUBMED, BestPractice, UpToDate databases and the Cochrane Plus Library. The main key words used for this search were "early trauma induced coagulopathy", "mechanisms of early trauma-induced coagulopathy", "blood transfusion guidelines", "massive transfusion guidelines" and "fibrinogen replacement therapy". The most clinically relevant articles were selected for this review.

**Conclusions:** the physiopathology of the trauma-induced coagulopathy is a more complex matter and involves more factors than was initially assumed. The early treatment of the coagulopathy is critical for the initial management of the critical bleeding. However, the use of blood derivatives should be rational and based on homogeneous and high-quality scientific evidence.

The main cornerstones for the treatment of critical bleeding are: fluid therapy, fibrinogen concentrate, prothrombin complex concentrate, plasma, erythrocyte or platelet concentrates, tranexamic acid, and calcium. Their administration

### Resumen

**Objetivos:** desarrollar los factores implicados en la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo (CAT) mediante una revisión de la literatura publicada al respecto; además de revisar la evidencia disponible sobre el tratamiento de la hemorragia crítica y las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

**Métodos:** se ha realizado una búsqueda de la bibliografía publicada sobre la fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica en las bases de datos PUBMED, BestPractice, UpToDate y la Biblioteca Cochrane Plus. Las principales palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido: "early trauma induced coagulopathy", "mechanisms of early trauma-induced coagulopathy", "blood transfusión guidelines", "massive transfusion guidelines" y "fibrinogen replacement therapy". Los artículos más clínicamente relevantes han sido seleccionados para la revisión.

**Conclusiones:** la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo se trata de un cuadro más complejo y multifactorial de lo que inicialmente se había aceptado. El tratamiento precoz de la coagulopatía es imprescindible para el manejo inicial de la hemorragia crítica. No obstante, el uso de hemoderivados debería ser racional y basado en una evidencia científica homogénea y de alta calidad.

Los principales pilares del tratamiento de la hemorragia crítica son la fluidoterapia, el concentrado de fibrinógeno, el concentrado de complejo protrombínico, el plasma, los concentrados de hematíes o de plaquetas, el ácido tranexámico y el calcio. Su

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: c.gonzalez@vhebron.net (Celia González Guerrero).

should be assessed depending on the clinical condition of each patient.

# KEYWORDS

Treatment for critical bleeding; Physiopathology of the trauma-induced coagulopathy; Fibrinogen; Prothrombin complex; Blood derivatives.

Farm Hosp. 2015;39(6):382-398

# Method

A search was conducted on the bibliography published about the physiopathology and treatment of critical bleeding in the PUBMED, BestPractice database, UpToDate database, and the Cochrane Plus Library. The main key words used for this search were: "early trauma induced coagulopathy", "mechanisms of early trauma-induced coagulopathy", "blood transfusion guidelines", "massive transfusion guidelines" and "fibrinogen replacement therapy". The most clinically relevant articles have been selected for this review.

# Introduction

Critical bleeding is the main cause of avoidable death after trauma. A fourth of all trauma patients will present a trauma-induced coagulopathy (TIC). Patients with TIC have a five times higher risk of death within the first 24 hours, higher transfusion requirements, a longer hospital stay, and are susceptible to presenting more complications<sup>1</sup>, Brohi<sup>2</sup> and MacLoad<sup>3</sup> had already stated in 2003 that trauma itself is the trigger for trauma-induced coagulopathy.

Within the setting of trauma patients, coagulopathies can be classified into two groups: TIC in the strict sense, or iatrogenic TIC. TIC is a pathologic response due to a deregulation of hemostasis, secondary to a trauma injury. Iatrogenic TIC, on the other hand, is caused by previous treatment with oral anticoagulants, or by hemodilution due to an abundant fluid therapy administered after the critical bleeding<sup>1</sup>.

Paradoxically, there are many similarities between disseminated intravascular coagulation with fibrinolytic phenotype (DIC) and TIC: low levels of fibrinogen (increased fibrinolysis and, therefore, increase in the fibrinogen and fibrin degradation products), low platelet count, prolonged prothrombin time, and low levels of proteins controlling coagulation (e.g. antithrombin levels are lowered, and therefore, hypercoagulation will develop; or there is a reduction in the alpha2-plasmin inhibitor, leading to higher fibrinolysis)<sup>4</sup>.

Thus, the objectives of the present paper are to develop which mechanisms are involved in the physiopathology of trauma-induced coagulopathy (TIC), through a review of literature published about this matter, as well as to review the evidence available on the treatment for

administración debería valorarse en función de las condiciones clínicas de cada paciente.

# PALABRAS CLAVE

Tratamiento de la hemorragia crítica; Fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo; Fibrinógeno; Complejo de protrombina; Hemoderivados

Farm Hosp. 2015;39(6):382-398

critical bleeding and the recommendations by clinical practice guidelines.

# Results

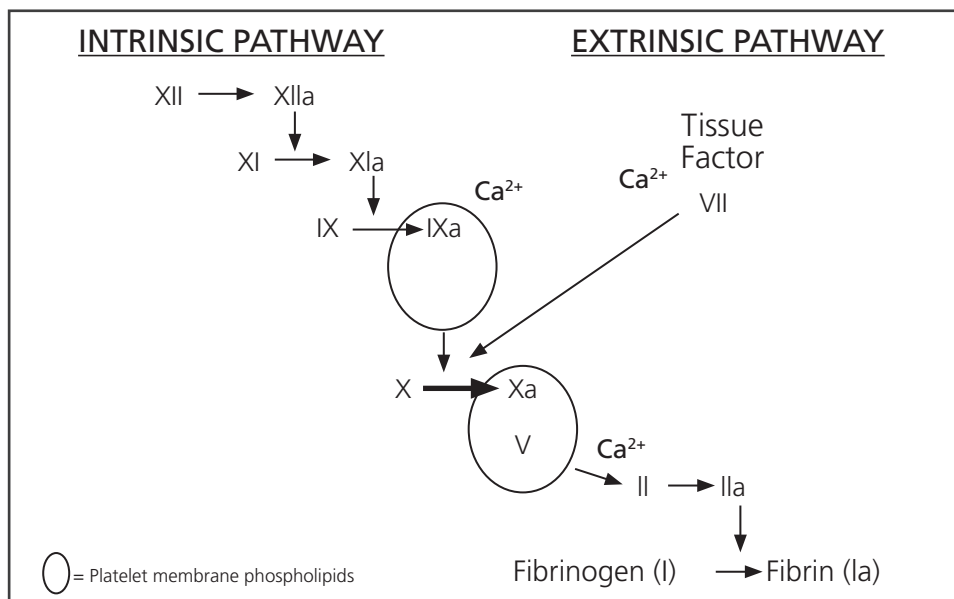
## Tic physiopathogenesis

Traditionally, TIC mechanisms were focused on the hemodilution + hypothermia + acidosis triad. Though this triad is still valid, recent studies on the physiopathology of TIC, besides the *Cell-based Model*<sup>5,6</sup>, have demonstrated that this is a more complex matter which involves more factors than was initially assumed<sup>7</sup> (Figure 1).

Other factors involved:

- **Platelet dysfunction:** The involvement of the platelet function was considered when sustained bleeding was observed in trauma patients with normal platelet counts. Multiple factors would be involved in platelet dysfunction: hypothermia (a consequence of bleeding and hemorrhagic shock), lesion severity, and the storage methods for platelet concentrates after donation by volunteers (media, temperatures, processing...) It is believed that platelet dysfunction would also be affected as a response, for example, to ADP (adenosine diphosphate) arachidonic acid, collagen, and thrombin receptor activating peptide<sup>1,8-10</sup>.
- **Endothelial dysfunction:** Some endothelial cells generate proteins, in the context of trauma, which will favour patient anticoagulation. These proteins inhibit thrombin formation through the production of thrombomodulin. With the activation of the protein C endothelial receptor, they will also produce chondroitin and heparan sulfate<sup>1</sup>, as well as a recently studied glycoprotein (sydecane-1)<sup>11</sup>. Chondroitin sulfate increases the efficiency of the thrombin inhibition conducted by the thrombomodulin; while heparin sulfate increases the efficiency of thrombin inhibition conducted by antithrombin III. Ostrowski et Johansson<sup>12</sup> described an endogenous heparinization in 5% of those trauma patients studied, which corresponded to those patients with higher lesion severity, higher transfusion requirements, more prolonged prothrombin times, and higher evidence of endothelial damage.
- **Protein C activation:** Protein C plays a key role in TIC development. It presents a dual activity: cytoprotective and antiacogulant. On one hand, cytoprotective against





**Figure 1.** Traditional coagulation cascade, divided into intrinsic and extrinsic pathways.

cytotoxicity secondary to hypoperfusion after hemorrhagic shock, antiinflammatory and limiting endothelial permeability (higher permeability, higher inflammation and higher oedema); and on the other hand, anticoagulant inhibiting thrombin formation (inhibiting the FVa and FVIIIa factors) and promoting fibrinolysis (encouraging plasmin formation and inhibiting PAI-1, the physiological inhibitor of tPA and uPA, thus encouraging fibrin clot degradation and increasing the levels of fibrinogen degradation products)<sup>1, 13, 14</sup>.

- **Oxidative modification of proteins involved in coagulation:** It is believed that the oxidative modification of certain domains of proteins involved in coagulation, such as PAI-1, C protein, thrombomodulin or fibrin, would encourage TIC development<sup>15, 16</sup>. Burney *et al.*<sup>17</sup> have recently provided data about the oxidation of a methionine located in the *alfa C-subdomain* of fibrin. This results in the alteration of the fibrin lateral aggregation during polymerization, with the subsequent involvement of compact clot formation. This oxidative damage would appear in the setting of oxidative stress, such as hemorrhagic shock secondary to trauma. Reactive oxygen species are liberated by leukocytes, platelets and endothelial cells after the activation of inflammatory pathways, endothelial lesion and tissue hypoperfusion.
- **Hyperfibrinolysis:** The vast majority of multiple trauma patients will present a certain degree of fibrinolysis, and approximately 5% (according to Raza *et al.*<sup>18</sup>) would present severe hyperfibrinolysis. Fibrinogen degradation is controlled by plasmin, which is generated through plasminogen activation by tPA and uPA. Plasmin will degrade the cross-links between fibrin molecules, dissolving the fibrinogen clot. This fibrinogen degradation process is inhibited by PAI-1, which deactivates tPA and uPA. The relationship between activated protein C,

which inhibits PAI-1, and hyperfibrinolysis, is reinforced. On the other hand, Lustenberger *et al.*<sup>19</sup> have recently studied the TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*). This is a plasminogen activation inhibitor, and it has been observed to be reduced in patients with TIC. TAFI is activated by thrombin, and inhibits fibrinolysis by splitting a carboxy-terminal end of a lysine residue of the fibrin molecule to which plasminogen and tPA will bind (figure 2).

### Critical bleeding treatment

Early treatment for coagulopathy, together with fast diagnosis and the control of the source of bleeding, are three key points in the initial management of critical bleeding. The initial replacement strategy consists essentially in the administration of fibrinogen, prothrombin complex (PCC) and fresh frozen plasma (FFP)

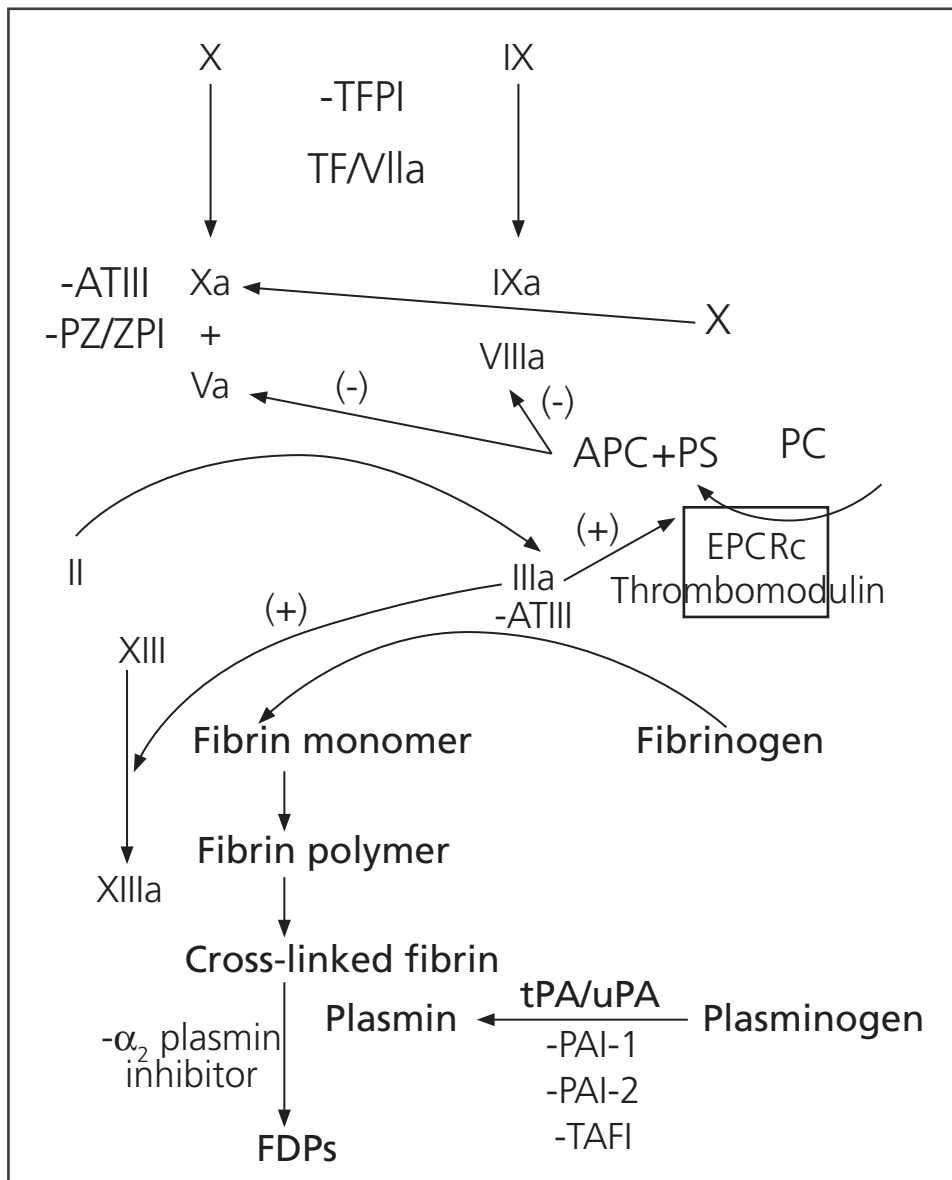
### Fibrinogen

This is a glycoprotein synthesized in the liver, necessary both for platelet aggregation and fibrin formation. The conversion of fibrinogen to fibrin is catalyzed by thrombin, and fibrinogen levels will determine the quantity and complexity of the fibrin net formed during coagulation. If fibrinogen levels are reduced, the fibrin net will be more fragile and unstable, and will affect secondary hemostasis<sup>20-28</sup>.

On one hand, fibrinogen plays a key role in thrombus formation and stabilization; while it will also cause platelet activation and aggregation by binding with the GPIIb/IIIa platelet receptors. Low levels of fibrinogen have been associated with an increased risk of bleeding and a higher risk of mortality<sup>20-28</sup>.

Fibrinogen is the first plasmatic factor to become depleted in critical bleeding. There are three ways to supply





**Figure 2.** Factors regulating fibrin clot formation.

fibrinogen: fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and fibrinogen concentrate. The latter is the most frequently used, because it does not need refrigeration, does not require cross-tests, it does not cause hemodilution, and can be administered rapidly (up to 6g in under 3 minutes)<sup>26, 27</sup>.

Though clinical guidelines recommend fibrinogen administration in order to reduce bleeding and/or transfusion rate (level 1C)<sup>26,27,34</sup>, the indication according to label for fibrinogen concentrate administration is only for treatment of bleeding in patients with congenital hypo or afibrinogenemia with tendency to bleeding<sup>29</sup>.

There is no universal consensus regarding the critical levels of fibrinogen for trauma patients, though the key role of fibrinogen in critical bleeding control is widely accepted. Low fibrinogen levels are a negative prognostic factor, and therefore the early correction of levels has been associated with a higher survival. English<sup>30,31</sup> and American<sup>32</sup> guidelines recommend fibrinogen adminis-

tration when levels are below 1g/L. On the other hand, the *European Trauma Guidelines*<sup>34</sup>, the *European Society of Anaesthesiology*<sup>35</sup> and the *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*<sup>33</sup> recommend maintaining fibrinogen levels above 1.5–2g/L.

### Prothrombin Complex Concentrate (PCC)

Those PCCs marketed in Spain contain 4 coagulation factors (II, VII, IX and X). In order to minimize thrombogenicity, they also contain protein C, protein S, antithrombin III and/or heparin. The different commercial brands are equally potent in terms of activity, but they have certain differences in terms of composition. Typically prescribed doses refer to factor IX, and are usually dosed at a mean 20UI/Kg (15-25UI/Kg)<sup>26,27,34,38</sup>.

Though the indications approved in the product specifications<sup>38</sup> for PCCs are urgent reversal of anticoagulation

by vitamin K antagonists (normalization of INR between 10 and 30 minutes after administration) and perioperative treatment and prevention of bleeding by congenital deficiency of any of the coagulation factors depending on vitamin K, its *off-label* use has become increasingly common in non-anticoagulated patients, trauma patients, or those who present uncontrolled bleeding during surgery<sup>36-37</sup>. In fact, clinical guidelines recommend its use in patients not treated with vitamin K antagonists (VKAs), with coagulopathy in the context of trauma, perisurgical bleeding, or acute liver impairment with a level 2C of evidence / recommendation<sup>26,27,34</sup>.

An increasing number of clinical guidelines are highlighting its numerous advantages vs. plasma. This is a concentrated product which does not worsen hemodilution or has any impact on the fluid balance of the patient. It can be stored at room temperature, and therefore does not require to be defrosted before administration. It can be administered regardless of blood type, with rapid administration and anticoagulation reversal. In intracranial hemorrhage, which is the most severe event associated with anticoagulation with vitamin K antagonists, studies have demonstrated a higher INR correction and bleeding control in patients treated with PCC vs. those treated with plasma<sup>39,40</sup>.

Regarding the reversal of new oral anticoagulants, neither clinical guidelines nor product specifications have formally recommended its use, because efficacy and safety data are still very limited. As there is some experimental evidence which seems to support the use of activated prothrombin complex concentrates (e.g. FEIBA®), recombinant Factor VIIa or PCCs, their use could be considered in cases where there is an urgent need to reverse anticoagulation, such as, for example, an emergency surgical procedure<sup>41-43</sup>.

## Plasma

Clinical guidelines recommend (level 1B) an initial dose of 10-15ml/Kg for initial management of critical bleeding<sup>26,27,34</sup>. Plasma contains both procoagulants (such as coagulation factors and fibrinogen) and coagulation cascade inhibitors; as well as other proteins such as albumin or immunoglobulins. But as has been previously mentioned, it presents certain disadvantages when compared with the fibrinogen concentrate or PCC separately. There are no special storage conditions for any of both concentrates, there is no need to defrost, no compatibility tests are required, they can be administered rapidly with the subsequent rapid effect, and they do not cause the hemodilution generated by plasma. Reviews on the clinical utility of plasma, and studies comparing its use vs. fibrinogen concentrate or PCCs, have questioned the use of plasma for the management of critical bleeding, due to the advantages presented by the latter products<sup>44-46</sup>.

## Erythrocyte and Platelet Concentrates

The administration of Erythrocyte Concentrates (ECs) and Platelet Concentrates will be mostly conducted based

on test results. It is not recommended to use hematocrit as an isolated marker for critical bleeding (level 1B). However, the administration of erythrocyte concentrates is recommended in order to maintain hemoglobin levels between 70 and 90mg/L (level 1C)<sup>26,27-34</sup>.

Primary hemostasis is well preserved with platelet levels of  $100 \times 10^9$  platelets/L, as long as platelet function is adequate. It is recommended to administer platelet concentrates in order to maintain levels above  $50 \times 10^9$  platelets/L (level 1C) to prevent thrombocytopenia from contributing to the bleeding<sup>26,27-34</sup>. Thrombocytopenia will typically develop after factor deficiency (fibrinogen, prothrombin complex...) and after the clinical development of microvascular hemorrhage.

It is known that erythrocytes are involved in hemostasis by stimulating platelet activation and thrombin generation<sup>47</sup>, and that hematocrit levels below 30% (Hb 9g/dl) will reduce the hemostatic efficacy of platelets. However, more studies are necessary in order to determine the hematocrit and haemoglobin levels required for controlling a massive bleeding.

## Tranexamic Acid (TXA)

European clinical guidelines for management of critical bleeding in trauma patients recommend the use of antifibrinolytics (level 1B) in patients with hyperfibrinolysis<sup>26,27,34</sup>. In the Update of the Seville Document, treatment with tranexamic acid (TXA) is recommended in order to reduce bleeding and/or transfusion rate in multiple trauma patients with significant bleeding (level 1B)<sup>26,27</sup>.

Antifibrinolytics include TXA and Epsilon-aminocaproic acid: both are synthetic lysine analogues that competitively inhibit plasminogen binding to lysine residues on the fibrin surface, thus preventing the conversion of plasminogen into plasmin. TXA is 10 times more potent than Epsilon-aminocaproic acid. The recommended doses for TXA are 10-15mg/Kg followed by a 1-5mg/kg/h infusion; the Epsilon-aminocaproic acid doses are 100-150mg/Kg followed by a 15mg/Kg/h infusion<sup>26,27</sup>.

Specifically, TXA is a very cost-effective drug, which has demonstrated in recent studies a reduction in the incidence of coagulopathy and in mortality<sup>48,49</sup> (Table 1).

## Calcium

Calcium is essential for the activation of coagulation factors in different stages, therefore it is necessary to maintain adequate levels of this cation. Guidelines recommend with an evidence / recommendation level 1C to monitor calcium levels in plasma in order to maintain them  $>0.9$  mmol/l (therapeutic range 1.1-1.3 mmol/l) during massive transfusion. Low levels of plasma calcium at admission have been associated with a higher transfusion requirement and higher mortality. However, there are no data demonstrating that preventing hypocalcemia can reduce mortality among patients at risk of critical bleeding<sup>34</sup>.

**Table 1.** Some clinically relevant publications about the use of hemoderivatives in critical bleeding

| Hemoderivative assessed | Article                                   | Contents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fibrinogen              | Farriols et al. <sup>56</sup>             | 69 patients were included in this observational and retrospective study; 62% of them presented hypofibrinogenemia due to consumptive coagulopathy. After a mean dose of 4g, a mean increase of 1.09g/L was observed in plasma fibrinogen. Coagulation parameters increased significantly ( $P < 0.001$ ). Mortality rates were 32.3% (after 24 hours), and 44.2% (after 72h).<br>Through logistic regression, a relationship was established among patients with an acute fibrinogen deficiency between higher levels of plasma fibrinogen and a higher survival ( $P = 0.014$ ). In the rest of more chronic hypofibrinogenemias, only a trend was observed, without being significant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Fibrinogen              | The Cochrane Collaboration <sup>28</sup>  | A systematic search was conducted in the following databases: <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; <i>MEDLINE</i> (from 1950 to August, 9th, 2013); <i>EMBASE</i> (from 1980 to August, 9th, 2013); <i>International Web of Science</i> (from 1964 to August, 9th, 2013); <i>CINAHL</i> (from 1980 to August, 9th, 2013); <i>LILACS</i> (from 1982 to August, 9th, 2013); and in the <i>Chinese Biomedical Literature Database</i> (until November, 10th, 2011); together with the databases for on-going clinical trials. All randomized clinical trials were included, which compared fibrinogen concentrate with placebo or another treatment in bleeding patients, excluding newborns and hereditary disorders.<br>It was observed that the fibrinogen concentrate seems to reduce transfusion requirements, but those clinical trials included lacked the potency to detect differences regarding mortality or clinical benefit. Overall, the conclusion is that the evidence supporting the use of fibrinogen in critical bleeding is weak and heterogeneous, and that further research about it is required. |
| Fibrinogen vs. plasma   | Kozek-Langenecker et al. <sup>45</sup>    | Those studies that assessed blood loss, transfusion requirements, duration of hospital stay, survival, and plasma levels of fibrinogen when the fibrinogen concentrate or fresh plasma were used, were identified from databases (from 1995 to 2010).<br>Scientific evidence does not seem to favour the use of plasma in the surgical setting, or for trauma patients with massive transfusion. The administration of the fibrinogen concentrate was generally associated with better outcomes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| PCC                     | Leal-Naval et al. <sup>36</sup>           | 142 patients treated with PCC were included in this observational and retrospective study. Patients were classified into three groups: those anticoagulated with VKA (receiving surgery or at risk of critical bleeding), anticoagulated with VKA and with intracranial bleeding, and non-anticoagulated patients at risk of critical bleeding. All patients received a mean dose of 1200UI (15UI/Kg) of PCC, and their INR was reduced from $4 \pm 3$ to $1.7 \pm 1.2$ ( $P < 0.01$ ). INR normalization was significant in the three arms, but particularly in those with $INR > 4$ . Blood loss and transfusion requirements were also significantly reduced in the three arms.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| TXA                     | CRASH-2 trial collaborators <sup>48</sup> | Blind and randomized clinical trial conducted in 274 hospitals from 40 countries. 20211 adult trauma patients at risk or with critical bleeding were included. These were randomized within the 8 hours after admission to TXA (loading dose of 1g in 10min, followed by 1g every 8 hours), or to placebo.<br>TXA reduced mortality (for any cause) safely and significantly, as well as the risk of bleeding. Mortality in the TXA group: 1463 [14.5%] vs placebo: 1613 [16.0%]; relative risk 0.91, 95% CI 0.85–0.97; $p = 0.0035$ . The risk of death due to critical bleeding was reduced from the TXA arm [4.9%] vs. placebo 574 [5.7%]; relative risk 0.85, 95% CI 0.76–0.96; $p = 0.0077$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

PCC (Prothrombin Complex Concentrate); VKA (Vitamin K antagonists); TXA (Tranexamic Acid).

## Activated Factor VII (rFVII)

Its authorization in Europe extends to patients with selective factor VII deficiency and Glanzmann thrombasthenia. Its *off-label* use has been relegated, in patients with bleeding refractory to surgical hemostasis and usual hemotherapy support, as previously mentioned (level 2C)<sup>26,27,34</sup>. It will only be effective if the sources of active

bleeding are controlled, and if the levels of fibrinogen, platelets, hematocrit, plasma calcium, plasma pH, etc., have been minimally normalized<sup>34</sup>.

A systematic review<sup>50</sup> where rFVII was assessed in 5 indications (intracranial hemorrhage, cardiac surgery, trauma, liver transplant, and prostatectomy) concluded that there is no evidence for reduction in mortality with rFVIIa, and that in some of the indications, such as intra-

cranial hemorrhage after traumatic brain injury, it increased the risk of thromboembolism. That is why there is a recommendation against its use in this indication, with a level 2C<sup>26,27,34</sup>.

### Fluid Therapy

Clinical guidelines recommend an early initiation of fluid therapy in those patients with active bleeding and hypotension (level 1A). Hypovolaemia correction through fluid administration is the first measure to take for any type of severe bleeding, because the body has a much lower tolerability to hypovolaemia than to anaemia<sup>26,27</sup>.

It is recommended that crystalloids should represent the initial option for volemia restoration (level 1B). The most widely used crystalloids are: isotonic saline solution at 0.9%, Ringer's solution, and other "balanced" solutions (Plasmalyte®, containing acetate; Ringer's lactate®, containing lactate). The lactate in the latter can be metabolized into bicarbonate, and in theory could be useful to treat the metabolic acidosis of the lethal triad in these patients; but lactate metabolism is inhibited during shock. On the other hand, Ringer's lactate has been considered a more physiological source of chloride (109mmol/L) than isotonic saline solution at 0.9% (150mmol/L). Some studies<sup>51</sup> have even suggested the association between the use of fluid therapy regimens restricted in chloride and a lower incidence of renal impairment and requirement for renal replacement, but results have not been conclusive. That is why, in order to reduce the risk of metabolic disorders during resuscitation or volemia reposition, it is recommended that balanced saline solutions (Ringer's lactate® or acetate) should replace normal saline at 0.9% (level 1B); as long as there is no traumatic brain injury<sup>26,27</sup>.

The main adverse effect of resuscitation with crystalloids is dilutional coagulopathy. For this reason, when crystalloids are not enough, the use of colloids should be assessed. Those colloids available are: hydroxyethyl starches, gelatins, and human albumin. The disadvantages of gelatins are their low molecular weight, their limited ability to expand (70-80%), and their short half-life (2-3 hours). Albumin has a major volume expanding effect (albumin 5%: 100%; albumin 20%: 200-400%) with fast onset of action and sustained action, but its use is not recommended in the context of the bleeding patient. The problem it presents is that it is not contained exclusively in the intravascular space, and it could worsen the interstitial and pulmonary oedema; at the same time, it could cause coagulation disorders and hemostasis by inhibiting platelet function and increasing the effect of antithrombin III, leading to a state of hypocoagulability. Besides, this is a hemoderivative, with their associated problems (high price, limited source of supply, etc.) Therefore, the solutions that contain hydroxyethyl starches are the most widely used for volume expansion

when the single infusion of crystalloids is not considered enough. These must be used at the minimal effective doses and during the shortest period of time possible.

After the safety warnings published in 2013, the European Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) confirmed that those solutions for intravenous perfusion that contain hydroxyethyl starch must not be used in patients with sepsis, patients in critical condition, or burnt patients, due to a higher risk of severe renal failure and higher mortality. These solutions will only be indicated in case of hypovolemia due to acute bleeding, for a maximum of 24 hours, and watching renal function during at least 90 days, as long as treatment with crystalloid solutions is not considered enough, and taking into account all contraindications and precautions for use<sup>52-55</sup>.

### Thromboelastography (TEG): Bedside management of coagulation

TEG assesses the viscoelastic properties of coagulation during clot formation and lysis. This technique represents an advance in coagulopathy diagnosis, because it allows to make early bedside clinical decisions. In less than 10 minutes, results are obtained graphically, allowing a fast assessment of overall coagulation, and to replace those coagulation factors that the patient is really lacking<sup>26,27</sup>.

### Discussion

It is worthwhile knowing the physiopathology of trauma-induced coagulopathy, because critical bleeding is the main cause of avoidable death after trauma. Besides, in the majority of cases the patient is a healthy individual who could return to their basal situation once they have overcome the coagulopathy, and the trauma if possible. Therefore, it is important also to know in which conditions the use of hemoderivatives will be optimal for critical bleeding management.

Both the hemodilution, hypothermia and acidosis triad used to explain TIC, as the traditional coagulation cascade clearly differentiated between the intrinsic and extrinsic pathways, are very useful from an educational point of view in order to understand the physiopathology of critical bleeding, but they have been gradually relegated. In the new theories, TIC physiopathology would be much more complex, with many more interrelated factors involved.

Undoubtedly, it is also necessary to continue studying which conditions of use are optimal for each hemoderivative, in order not to use them indiscriminately. On one hand, current evidence supporting the use of said hemoderivatives is weak and of low quality. On the other hand, there is a certain wrong perception of the innocuousness of hemoderivatives, regardless of their associated problems. These are not free from adverse reactions (ana-



phylactic reactions, increased risk of thromboembolism, dilutional coagulopathy, etc.), from a minimal risk of infectious disease transmission, limited sources of supply, and a high economic cost upon hospital budgets.

## Conclusions

Trauma-induced coagulopathy is a multifactorial condition, and the components of the coagulation cascade are much more interrelated than was traditionally believed.

Early treatment of coagulopathy is essential for the initial treatment of critical bleeding. However, there should be a rational use of hemoderivatives. The benefit-risk balance should be individually assessed and justified by biochemical tests, blood count test, or thromboelastography.

More studies are required in order to homogenize the recommendations by clinical guidelines, and determine when it will be optimal to use each hemoderivative in the context of trauma-induced critical bleeding.

## Bibliography

- Cardenas JC., Wade CE., et Holcomb JB. *Mechanisms of trauma-induced coagulopathy*. Curr Opin Hematol 2014; 21:404-409.
- Brohi K., Singh J., Heron M. et Coats C. *Acute traumatic coagulopathy*. J Trauma 2003; 54:1127-1130.
- MackLeod JBA, Lynn M, Mckenney MG, Cohn SM et Murtha M. *Early coagulopathy predicts mortality in trauma*. J Trauma 2003; 55:39-44.
- Oshiro et al. *Critical Care* 2014; 18:R61 <http://ccforum.com/content/18/2/R61>.
- Stephanie A. Smith. *The cell-based model of coagulation*. Vet Emerg Crit Care 2009;19(1):3-10.
- Hoffman M., Monroe DM. *A cell-based model of Hemostasis*. Thromb Haemost 2001;85:958-65.
- Ross Davenport. *Coagulopathy following major trauma hemorrhage: lytic, lethal and a lack of fibrinogen*. Critical Care 2014; 18:151 <http://ccforum.com/content/18/3/151>.
- Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, et al. *A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients*. J Trauma 2011; 71 (Suppl 3):S337-S342.
- Wohlauer MV, Moore EE, Thomas S, et al. *Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma*. J Am Coll Surg 2012;214:739-746.
- Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. *Characterization of platelet dysfunction after trauma*. J Trauma Acute Care Surg 2012;73:13-19.
- Sillesen M., Rasmussen LS, Jin G. et al. *Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model*. J Trauma Acute Care Surg 2014;76:12-19.
- Ostrowski SR., Johansson PI. *Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy*. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73:60-66.
- Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. *Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients*. Ann Surg 2012;255:379-385.
- Chesebro BB, Rahn P., Carles M., et al. *Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice*. Shock 2009;32:659-665.
- Closa D., Folch-Puy E. *Oxygen free radicals and the systematic inflammatory response*. IUBMB Life 2004;56:185-191.
- Wood MJ., Helena Prieto J., Komives EA. *Structural and functional consequences of methionine oxidation in thrombomodulin*. Biochim Biophys Acta 2005;1703:141-147.
- Burney PR, White N, Pfaendner J. *Structural effects of methionine oxidation on isolated subdomains of human fibrin D and alphaC regions*. PLoS One 2014;9:e86981.
- Raza I., Davenport R., Rourke C., et al. *The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients*. J Thromb Haemost 2013;11:307-314.
- Lustenberger T., Relja B., Puttkammer B., et al. *Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels are decreased in patients with trauma-induced coagulopathy*. Thromb Res 2013;131:e26-30.
- Levy JH et al. *Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy*. TRANSFUSION 2014; 54:1389-1405.
- Schlump CJ., Schöhl H. *The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy*. Hämostaseologie 2014; 34.
- Massimo Franchini, Giuseppe Lippi. *Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature*. Blood Transfus 2012; 10: 23-7.
- Mosesson MW. *Fibrinogen and fibrin structure and functions*. J Thromb Haemost 2005; 3: 1894-904.
- Rahe-Meyer N, Sørensen B. *Fibrinogen concentrate for management of bleeding*. J Thromb Haemost 2011; 9: 1-5.
- Aubron C, Reade M.C et al. *Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients- a systematic review*. Journal of Critical Care 2014; 29:471.e11-471.e17.
- Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document"*. Blood Transfus 2013; 11: 585-610.
- Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica*. Farm Hosp. 2012;36(6):209-235.
- Wikkelsø A, Lunde J, et al. *Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review)*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 29;8:CD008864.
- AEMPS, Ficha técnica Riastap®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72725/FT\\_72725.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72725/FT_72725.pdf).
- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P, et al. *Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage*. Anaesthesia 2010;65:1153-61.
- UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services. *The handbook for transfusion medicine*. 2007. [cited 2014 August 6]. Available from: [http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/htm\\_edition-4\\_all-pages.pdf](http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/htm_edition-4_all-pages.pdf).
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report*. Anesthesiology 2006; 105:198-208.
- National Advisory Committee on Blood and Blood Products. *Guidelines for massive transfusion*. 2011. [cited 2014 August 6]. Available from: <http://www.nacblood.ca/resources/guidelines/massive-transfusion.html>.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. Crit Care 2013;17:R76.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. *Management of severe perioperative bleeding: guideline s from the European Society of Anaesthesiology*. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270-382.
- Leal-Noval SR., López-Irizaro R., et al. *Efficacy of the prothrombin complex concentrate in patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonists or presenting with uncontrolled bleeding: a re-*

- trospective, single center study. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2013; 24: 862-868.
37. Mendarte L, Munne M et al. *Use of Human Prothrombin Complex Concentrate in patients with Acquired Deficiency an Active or in High-Risk Severe Bleeding*. Journal of Coagulation Disorders 2010.
  38. AEMPS, Ficha técnica Beriplex®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT\\_69890.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT_69890.pdf).
  39. Siddiq F, Jalil A, et al. *Effectiveness of factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage*. Neurocrit Care 2008;8:36-41.
  40. Huttner HB, Schellinger PD, et al. *Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracranial hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates*. Stroke 2006;37:1465-70.
  41. Herm Jan M Brinkman. *Global assays and the management of oral anticoagulation*. Thrombosis Journal (2015) 13:9.
  42. Babilonia K. and Trujillo T. *The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants*. Thrombosis Journal 2014, 12:8.
  43. AEMPS, Ficha técnica Pradaxa®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
  44. Stanworth SJ, Brunskill SJ, et al. *Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials*. Br J Haematol 2004, 126:139-152.
  45. Kozek-Langenecker et al. *Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review*. Critical Care 2011, 15:R239.
  46. Schimp et al. *Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study*. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2013, 21:74.
  47. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. *Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood* Thromb Haemost 1999, 81:400-406.
  48. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. *Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet 2010;376:23-32.
  49. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. *Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study*. Arch Surg 147:113-9.
  50. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. *Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications*. Ann Intern Med. 2011;154:529-40.
  51. Yunos NM, Bellomo R, et al. *Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults*. JAMA 2012; 308(15):1566-72.
  52. Perner, A. et al. *Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis*. N Engl J Med 2012; 367(2):124-134.
  53. Brunkhorst, F.M. et al. *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med 2008; 358(2):125-139.
  54. Myburgh, J.A. et al. *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care*. N Engl J Med 2012; 367(20):1901-1911.
  55. AEMPS, October 2013: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NIMUH\\_FV\\_29-hidroxi-etil-almidon.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NIMUH_FV_29-hidroxi-etil-almidon.htm).
  56. A. Farriols Danés et al. *Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding*. Vox Sanguinis (2008) 94:221-226.

## Método

Se ha realizado una búsqueda de la bibliografía publicada sobre la fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica en las bases de datos PUBMED, BestPractice, UpToDate y La Biblioteca Cochrane Plus. Las principales palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido "*early trauma induced coagulopathy*", "*mechanisms of early trauma-induced coagulopathy*", "*blood transfusión guidelines*", "*massive transfusión guidelines*" y "*fibrinogen replacement therapy*". Los artículos más clínicamente relevantes han sido seleccionados para la revisión.

## Introducción

La hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo. Un cuarto de todos los pacientes traumáticos presentan una coagulopatía asociada al traumatismo (CAT). Los pacientes con CAT tienen cinco veces más riesgo de muerte en las primeras 24h, más requerimientos transfusionales, una mayor estancia hospitalaria, y son susceptibles de más complicaciones<sup>1</sup>, *Brohi*<sup>2</sup> y *MacLoad*<sup>3</sup> en el 2003 ya reafirmaban que el traumatismo por si mismo es la causa desencadenante de la coagulopatía asociada al traumatismo.

Las coagulopatías en el contexto del paciente traumático se pueden clasificar en dos tipos: la CAT propiamente ó la coagulopatía iatrogénica. La CAT es una respuesta patológica debida a una desregulación en la hemostasis, secundaria a una lesión traumatólogica. La coagulopatía iatrogénica, en cambio, es debida al tratamiento previo con anticoagulantes orales, ó bien, a la hemodilución debida a la abundante fluidoterapia administrada tras la hemorragia crítica<sup>1</sup>.

Paradójicamente, existen muchas similitudes entre la coagulación intravascular diseminada con fenotipo fibrinolítico (CID) y la CAT: niveles bajos de fibrinógeno (fibrinólisis aumentada, y por tanto, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina), recuento bajo de plaquetas, tiempo de protrombina prolongado, y niveles bajos de proteínas que controlan la coagulación (p.ej, bajan los niveles de antitrombina y se produce, en consecuencia, la hipercoagulación; ó disminuyen los niveles del inhibidor de la alfa2-plasmina produciéndose más fibrinólisis)<sup>4</sup>.

Así pues, el presente trabajo tiene como objetivos desarrollar qué mecanismos están implicados en la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo (CAT) mediante una revisión de la literatura publicada al



respecto; además de revisar la evidencia disponible sobre el tratamiento de la hemorragia crítica y las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

## Resultados

### Fisiopatogenia de la cat

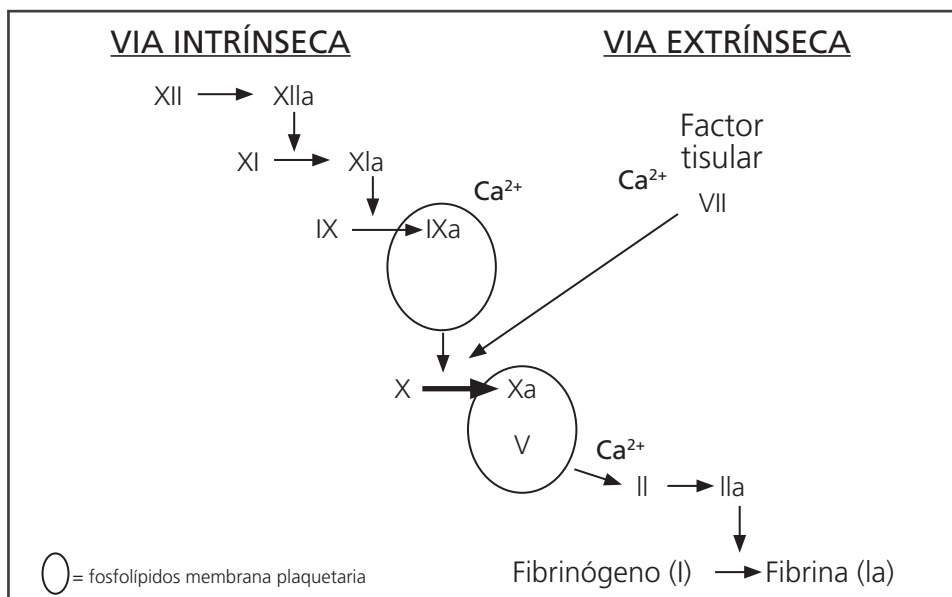
Tradicionalmente, los mecanismos de la CAT se habían focalizado en la triada hemodilución + hipotermia + acidosis. Aunque esta triada sigue vigente, estudios recientes sobre la fisiopatología de la CAT, además del *Cell-based Model*<sup>5,6</sup>, han demostrado que se trata de un cuadro más complejo y multifactorial de lo que inicialmente se había aceptado<sup>7</sup> (Figura 1).

Otros factores implicados:

- **Disfunción plaquetaria:** se planteó la afectación de la función plaquetaria al observarse hemorragias sostenidas en pacientes traumáticos con recuentos plaquetarios normales. En la disfunción plaquetaria se verían implicados múltiples factores: la hipotermia (consecuencia de la hemorragia y del shock hemorrágico), la gravedad de las lesiones, y los métodos de conservación de los concentrados de plaquetas tras las donaciones de los voluntarios (medios, temperaturas, procesamiento...). Se cree que la disfunción plaquetaria también se vería afectada en respuesta, por ejemplo, al ADP (adenosina difosfato), al ácido araquidónico, al colágeno y al péptido activador del receptor de trombina<sup>1, 8-10</sup>.
- **Disfunción endotelial:** algunas células endoteliales generan proteínas, en el contexto del traumatismo, que favorecen la anticoagulación del paciente. Estas proteínas inhiben la formación de trombina mediante la producción de trombomodulina. Con la activación

del receptor endotelial de la proteína C, también producen condroitin y heparán sulfato<sup>1</sup>, además de una recién estudiada glicoproteína (la sydecán-1)<sup>11</sup>. El condroitin sulfato aumenta la eficiencia de la inhibición de la trombina llevada a cabo por la trombomodulina; mientras que el heparán sulfato aumenta la eficiencia de la inhibición de la trombina llevada a cabo por la antitrombina III. *Ostrowski et Johansson*<sup>12</sup> describieron una heparinización endógena en el 5% de los pacientes traumáticos estudiados, que correspondía con aquellos pacientes con mayor gravedad de las lesiones, mayores requerimientos transfusionales, mayor prolongación de los tiempos de protrombina y más evidencia de daño endotelial.

- **Activación de la proteína C:** la proteína C tiene un papel clave en el desarrollo de la CAT. Tiene una actividad dual: citoprotectora y anticoagulante. Por un lado, citoprotectora frente a la citotoxicidad secundaria a la hipoperfusión tras el shock hemorrágico, anti-inflamatoria y limitante de la permeabilidad del endotelio (más permeabilidad, más inflamación y más edema). Por otro lado, anticoagulante inhibiendo la formación de la trombina (inhibiendo los factores FVa y FVIIIa) y promoviendo la fibrinólisis (estimulando la formación de plasmina e inhibiendo al PAI-1, el inhibidor fisiológico de la tPA y de la uPA, favoreciendo así la degradación del coágulo de fibrina y aumentando los niveles de los productos de degradación del fibrinógeno)<sup>1, 13, 14</sup>.
- **Modificación oxidativa de proteínas implicadas en la coagulación:** se cree que la modificación oxidativa de ciertos dominios de proteínas implicadas en la coagulación como el PAI-1, la proteína C, la trombomodulina ó la fibrina favorecería el desarrollo de la CAT<sup>15, 16</sup>. *Burney et al.*<sup>17</sup> recientemente han aportado datos sobre la oxidación de una metionina situada en



**Figura 1.** Cascada de coagulación clásica, dividida en la vía intrínseca y extrínseca.

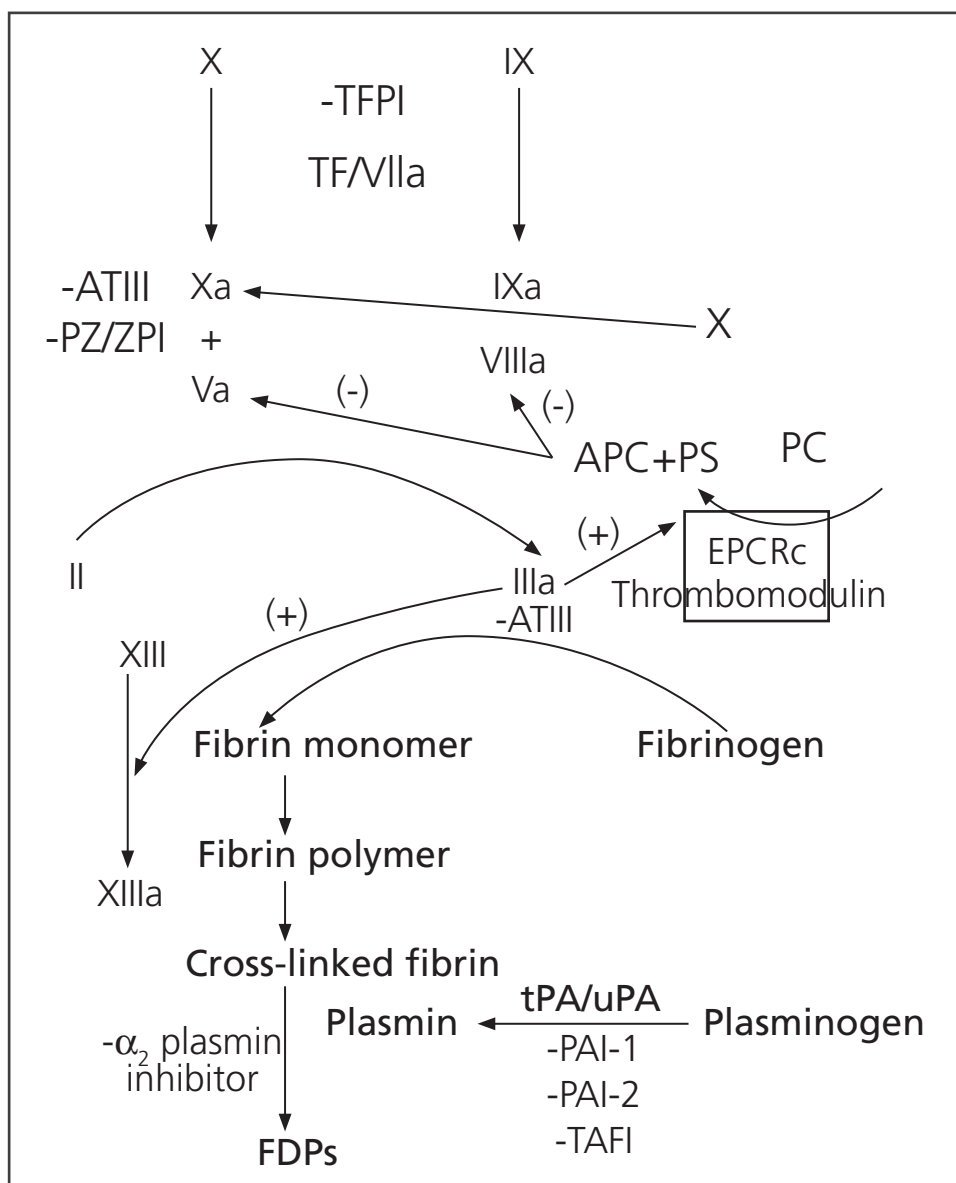
el dominio *alfaC-subdomain* de la fibrina. Esto resulta en la alteración de la agregación lateral de la fibrina durante la polimerización, con el consecuente compromiso de la formación del coágulo compacto. Este daño oxidativo aparecería en el contexto del estrés oxidativo como sería el caso de shock hemorrágico secundario a traumatismo. Especies reactivas de oxígeno son liberadas por leucocitos, plaquetas y células endoteliales tras la activación de vías inflamatorias, lesión endotelial e hipoperfusión tisular.

- **Hiperfibrinólisis:** la gran mayoría de pacientes con politraumatismos presentan cierto grado de fibrinólisis, y un 5% aprox. (según Raza et al.<sup>18</sup>) presentarían una hiperfibrinólisis grave. La degradación del fibrinógeno está controlada por la plasmina, la cuál es generada a partir de la activación del plasminógeno por la tPA y la uPA. La plasmina degrada los enlaces cruzados entre moléculas de fibrina, disolviendo el

coágulo de fibrinógeno. Este proceso de degradación del fibrinógeno es inhibido por el PAI-1, que inactiva la tPA y la uPA. Se refuerza la relación entre la proteína C activada, que inhibe el PAI-1, y la hiperfibrinólisis. Por otro lado, Lustenberger et al.<sup>19</sup> han estudiado recientemente el TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*). Se trata de un inhibidor de la activación del plasminógeno que se ha observado que se encuentra disminuido en pacientes con CAT. El TAFI se activa por la trombina, e inhibe la fibrinólisis al escindir un extremo carboxi-terminal de un residuo de lisina de la molécula de fibrina al que se une el plasminógeno y la tPA (Figura 2).

### Tratamiento de la hemorragia crítica

El tratamiento precoz de la coagulopatía, junto con el rápido diagnóstico y el control del foco de sangrado son



**Figura 2.** Factores reguladores de la formación del coágulo de fibrina.

tres puntos clave en el manejo inicial de la hemorragia crítica. La estrategia de remplazo inicial consiste fundamentalmente en la administración de fibrinógeno, de complejo protrombínico (CCP) y de plasma (FFP).

## Fibrinógeno

Es una glicoproteína sintetizada en el hígado, necesaria tanto para la agregación plaquetaria como para la formación de la fibrina. La conversión del fibrinógeno a fibrina es catalizada por la trombina, y los niveles de fibrinógeno determinan la cantidad y la complejidad de la malla de fibrina formada durante la coagulación. Si los niveles de fibrinógeno están disminuidos, la malla de fibrina es más frágil e inestable, y compromete a la hemostasia secundaria<sup>20-28</sup>.

Por un lado, el fibrinógeno juega un papel clave en la formación y estabilización del trombo; mientras que también induce la activación y agregación plaquetaria al unirse al receptor de las plaquetas GPIIb/IIIa. Los niveles bajos de fibrinógeno han sido asociados con un riesgo aumentado de sangrado y un mayor riesgo de mortalidad<sup>20-28</sup>.

El fibrinógeno es el primer factor plasmático en depleccionarse en la hemorragia crítica. Hay tres formas de aportar fibrinógeno: plasma fresco congelado, crioprecipitado y el concentrado de fibrinógeno. Este último es el que más frecuentemente se utiliza dado que no necesita de refrigeración, no requiere pruebas cruzadas, no produce hemodilución y se puede administrar rápidamente (hasta 6g en menos de 3 minutos)<sup>26, 27</sup>.

A pesar de que las guías clínicas recomiendan la administración de fibrinógeno para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional (grado 1C)<sup>26,27,34</sup>, la indicación de la administración del concentrado de fibrinógeno según ficha técnica es tan sólo el tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado<sup>29</sup>.

Tampoco existe un consenso universal respecto a los niveles críticos de fibrinógeno para los pacientes traumáticos, aunque el papel clave del fibrinógeno en el control de la hemorragia crítica es ampliamente aceptado. Niveles de fibrinógeno bajos son un factor pronóstico negativo, por lo que la corrección precoz de los niveles ha sido asociada a una mayor supervivencia. Las guías clínicas inglesas<sup>30,31</sup> y americanas<sup>32</sup> recomiendan la administración de fibrinógeno cuando los niveles están por debajo de 1g/L. Por otro lado, las *European Trauma Guidelines*<sup>34</sup>, la *European Society of Anaesthesiology*<sup>35</sup> y el *Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products*<sup>33</sup> recomiendan mantener unos niveles de fibrinógeno por encima de 1,5-2g/L.

## Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP)

Los CCP comercializados en España contienen 4 factores de coagulación (II, VII, IX y X). Para minimizar la trombogenicidad contienen además proteína C, proteí-

na S, antitrombina III y/o heparina. Las diferentes marcas comerciales son equipotentes en cuanto a actividad, pero tienen ciertas diferencias en cuanto a su composición. Las dosis prescritas típicamente hacen referencia al factor IX, y suelen pautarse a una media de 20UI/Kg (15-25UI/Kg)<sup>26,27,34,38</sup>.

Aunque las indicaciones aprobadas en ficha técnica<sup>38</sup> para los CCP son la reversión urgente de la anticoagulación por antagonistas de la vitamina K (normalización del INR entre 10 y 30 minutos después de la administración) y el tratamiento y profilaxis perioperatorios de sangrado por deficiencia congénita de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, su uso *off-label* es cada vez más habitual en pacientes no anticoagulados, traumáticos ó que presenten una hemorragia descontrolada durante la cirugía<sup>36-37</sup>. De hecho, las guías clínicas recomiendan su uso en pacientes no tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK), con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia quirúrgica o insuficiencia hepática aguda con un grado de evidencia/recomendación 2C<sup>26,27,34</sup>.

Cada vez más guías clínicas destacan sus numerosas ventajas frente al plasma. Se trata de un producto concentrado que no agrava la hemodilución ni tiene impacto en el balance hídrico del paciente. Se conservan a temperatura ambiente, y por tanto, no requieren ser descongelados previamente a su administración. Pueden ser administrados independientemente del grupo sanguíneo, además de su rápida administración y rápida reversión de la anticoagulación. En la hemorragia intracranial, el evento más grave asociado a la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, estudios han demostrado la mayor corrección del INR y del control del sangrado en los pacientes tratados con CCP que en los tratados con plasma<sup>39,40</sup>.

En cuanto a la reversión de los nuevos anticoagulantes orales, ni las guías clínicas ni las fichas técnicas recomiendan formalmente su uso ya que los datos en cuanto a eficacia y seguridad son todavía muy escasos. Al haber cierta evidencia experimental que parece apoyar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA®), Factor VIIa recombinante o los CCPs, su uso podría ser contemplado en casos de necesidad urgente de revertir la anticoagulación, por ejemplo, ante una intervención quirúrgica de urgencia<sup>41-43</sup>.

## Plasma

Las guías clínicas recomiendan (grado 1B) una dosis inicial de 10-15ml/Kg en el manejo inicial de la hemorragia crítica<sup>26,27,34</sup>. El plasma contiene tanto pro-coagulantes (como factores de coagulación y fibrinógeno) como inhibidores de la cascada de coagulación; así como otras proteínas como la albúmina ó inmunoglobulinas. Pero como ya se ha mencionado previamente, en comparación con el concentrado de fibrinógeno o el CCP por separado, presenta ciertas desventajas. Ambos concen-

trados no requieren de condiciones especiales de conservación, no requieren ser descongelados, no requieren de pruebas de compatibilidad, pueden ser administrados rápidamente con el consecuente rápido efecto, y no producen la hemodilución producida por el plasma. Revisiones sobre la utilidad clínica del plasma y estudios que han comparado el uso de éste con el concentrado de fibrinógeno o los CCP cuestionan el uso del plasma en el manejo de la hemorragia crítica dada las ventajas que éstos segundos presentan<sup>44-46</sup>.

### Concentrados de hematíes y de plaquetas

La administración de concentrados de hematíes (CCHH) y de plaquetas se realizará sobretodo en base al control analítico. No se recomienda el uso del hematocrito como marcador aislado de hemorragia crítica (grado 1B). En cambio, sí se recomienda la administración de concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina entre 70 y 90mg/L (grado 1C)<sup>26,27-34</sup>.

La hemostasia primaria está bien conservada con cifras de plaquetas de  $100 \times 10^9$  plaquetas/L, siempre y cuando la función plaquetaria sea correcta. Se recomienda administrar concentrados de plaquetas para mantener los niveles por encima de  $50 \times 10^9$  plaquetas/L (grado 1C) para evitar que la plaquetopenia contribuya a la hemorragia<sup>26,27-34</sup>. La aparición de trombocitopenia es generalmente posterior al déficit de factores (fibrinógeno, complejo de protrombina...) y a la aparición clínica de hemorragia microvascular.

Se sabe que los eritrocitos contribuyen a la hemostasia estimulando la activación plaquetaria y la generación de la trombina<sup>47</sup>, y que los hematocritos por debajo del 30% (Hb 9g/dl) reducen la eficacia hemostática de las plaquetas. Sin embargo, más estudios son necesarios para determinar los niveles requeridos de hematocrito y hemoglobina para el control de la hemorragia masiva.

### Ácido tranexámico (ATX)

Las guías clínicas europeas para el manejo de la hemorragia crítica del paciente traumático recomiendan el uso de antifibrinolíticos (grado 1B) en pacientes con hiperfibrinólisis.<sup>26,27,34</sup> En la actualización del documento Sevilla se recomienda el tratamiento con ácido tranexámico (ATX) para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en los pacientes politraumatizados con hemorragia significativa (grado 1B)<sup>26,27</sup>.

Dentro de los antifibrinolíticos se encuentran el ATX y el ácido épsilon aminocaproico, ambos son análogos sintéticos de la lisina que inhiben competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina en la superficie de fibrina, evitando la conversión del plasminógeno a plasmina. El ATX es 10 veces más potente que el ácido épsilon aminocaproico. Las dosis recomendadas de ATX son de 10-15mg/Kg seguidas de una infusión de 1-5mg/kg/h; las de ácido épsilon aminocaproico son de 100-150mg/Kg seguidas de una infusión de 15 mg/Kg/h<sup>26,27</sup>.

Concretamente, el ATX es un fármaco muy coste-efectivo, que en estudios recientes ha demostrado una disminución en la incidencia de coagulopatía y en la mortalidad<sup>48,49</sup> (Tabla 1).

### Calcio

El calcio es imprescindible para la activación de los factores de coagulación en las distintas fases, por lo que será necesario mantener unos correctos niveles de este catión. Las guías recomiendan con un grado de evidencia/recomendación 1C la monitorización de los niveles plasmáticos de calcio para mantenerlos  $>0.9$  mmol/l (intervalo terapéutico 1.1-1.3 mmol/l) durante la transfusión masiva. Niveles bajos de calcio plasmático al ingreso han sido asociados con mayor necesidad transfusional y una mayor mortalidad. No obstante, no hay datos que demuestren que la prevención de la hipocalcemia pueda reducir la mortalidad entre los pacientes con riesgo de hemorragia crítica<sup>34</sup>.

### Factor VII activado (rFVII)

En Europa, la autorización se extiende a pacientes con deficiencia selectiva de factor VII y trombostenia de Glanzmann. Su uso *off-label* ha quedado relegado a un segundo plano, en pacientes con hemorragia refractaria a la hemostasia quirúrgica y al soporte hemoterápico habitual, previamente mencionado (grado 2C)<sup>26,27,34</sup>. Tan sólo será efectivo si los focos de hemorragia activa son controlados, y si los niveles de fibrinógeno, plaquetas, hematocrito, calcio plasmático, pH plasmático, etc han sido mínimamente normalizados<sup>34</sup>.

Una revisión sistemática<sup>50</sup> en la que se evaluó el rFVII en 5 indicaciones (hemorragia intracraneal, cirugía cardíaca, trauma, trasplante hepático y prostatectomía) concluyó que no hay evidencia de reducción de la mortalidad con el rFVIIa y que, en algunas de las indicaciones como en la con hemorragia intracraneal después de un traumatismo craneo-encefálico, aumentaba el riesgo de tromboembolismo. Es por eso que se desaconseja su uso en ésta indicación con un grado 2C<sup>26,27,34</sup>.

### Fluidoterapia

Las guías clínicas recomiendan que la fluidoterapia sea iniciada precozmente en los pacientes con sangrado activo y con hipotensión arterial (grado 1A). La corrección de la hipovolemia mediante la administración de fluidos es la primera medida ante cualquier tipo de hemorragia grave, ya que la tolerancia del organismo a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia<sup>26,27</sup>.

Se recomienda que los cristaloides constituyan la opción inicial para restablecer la volemia (grado 1B). Los cristaloides más empleados son la solución salina isotónica al 0.9%, la solución de Ringer y otras soluciones "equilibradas" (Plasmalyte®, conteniendo acetato; Ringer lactato® conteniendo lactato). El lactato de este último puede metabolizarse a bicarbonato, y podría teó-

**Tabla 1.** Algunas publicaciones clínicamente relevantes sobre el uso de hemoderivados en la hemorragia crítica

| Hemoderivado evaluado  | Artículo                                         | Contenido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fibrinógeno            | <i>Farriols et al.</i> <sup>56</sup>             | 69 pacientes fueron incluidos en este estudio observacional y retrospectivo, de los cuales el 62% eran una hipofibrinogenemia por coagulopatía de consumo. Tras una dosis media de 4g, se observó un incremento medio de 1.09g/L en el fibrinógeno plasmático. Los parámetros de coagulación mejoraron significativamente ( $P < 0.001$ ). Las tasas de mortalidad fueron del 32.3% (después de 24h), y del 44.2% (después de 72h). Mediante una regresión logística se estableció, entre los pacientes con una deficiencia aguda de fibrinógeno, una relación entre niveles más altos de fibrinógeno plasmático y una mayor supervivencia ( $P = 0.014$ ). En el resto de hipofibrinogenemias más crónicas tan sólo se observó una tendencia, sin que ésta llegara a ser significativa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fibrinógeno            | <i>The Cochrane Collaboration</i> <sup>28</sup>  | Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; <i>MEDLINE</i> (de 1950 a 9 de Agosto 2013); <i>EMBASE</i> (de 1980 a 9 Agosto 2013); <i>International Web of Science</i> (de 1964 a 9 Agosto 2013); <i>CINAHL</i> (de 1980 a 9 de Agosto 2013); <i>LILACS</i> (de 1982 a 9 de Agosto 2013); y en la <i>Chinese Biomedical Literature Database</i> (hasta el 10 de Noviembre de 2011); junto a bases de datos de ensayos clínicos en curso. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que compararan el concentrado de fibrinógeno con placebo u otro tratamiento en pacientes sangrantes, excluyendo neonatos y desordenes hereditarios. Se observó que el concentrado de fibrinógeno parece disminuir la necesidad transfusional, pero los ensayos clínicos incluidos carecían de potencia para detectar las diferencias en cuanto a mortalidad ó beneficio clínico. En general, se concluye que la evidencia que apoya el uso del fibrinógeno en la hemorragia crítica es débil y heterogénea, y que más investigación al respecto es necesaria. |
| Fibrinógeno vs. plasma | <i>Kozek-Langenecker et al.</i> <sup>45</sup>    | Estudios que evaluaran la pérdida de sangre, los requerimientos transfusionales, la duración de la hospitalización, la supervivencia y los niveles plasmáticos de fibrinógeno cuando el concentrado de fibrinógeno o el plasma fresco eran utilizados fueron identificados de las bases de datos (desde 1995 a 2010). La evidencia científica parece no favorecer el uso de plasma en el contexto quirúrgico ó de pacientes traumáticos masivamente transfundidos. La administración del concentrado de fibrinógeno fue generalmente asociada con mejores resultados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CCP                    | <i>Leal-Noval et al.</i> <sup>36</sup>           | 142 pacientes tratados con CCP fueron incluidos en este estudio observacional y retrospectivo. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: anticoagulados con AVK (recibiendo cirugía o en riesgo de sangrado crítico), anticoagulados con AVK y con hemorragia intracraneal, y pacientes no anticoagulados con riesgo de hemorragia crítica. Todos los pacientes recibieron una dosis media de 1200UI (15UI/Kg) de PCC, y el INR disminuyó en de $4 \pm 3$ a $1.7 \pm 1.2$ ( $P < 0.01$ ). La normalización del INR fue significativa en los tres grupos, pero especialmente en los que tenían un $INR > 4$ . La pérdida de sangre y los requerimientos transfusionales también se redujeron significativamente en los tres grupos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ATX                    | <i>CRASH-2 trial collaborators</i> <sup>48</sup> | Ensayo clínico ciego y aleatorizado llevado a cabo en 274 hospitales de 40 países. 20211 pacientes adultos traumáticos con riesgo o con hemorragia crítica fueron incluidos. Éstos fueron aleatorizados en las 8h posteriores al ingreso a ATX (dosis de carga de 1g en 10min, seguido de 1g cada 8h) o a placebo. ATX redujo de manera segura y significativa la mortalidad (por todas las causas) y el riesgo de sangrado. Mortalidad en el grupo del ATX 1463 [14.5%] vs placebo 1613 [16.0%]; riesgo relativo 0.91, 95% CI 0.85–0.97; $p = 0.0035$ . El riesgo de muerte por hemorragia crítica fue reducido del grupo del ATX 489 [4.9%] vs placebo 574 [5.7%]; riesgo relativo 0.85, 95% CI 0.76–0.96; $p = 0.0077$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

CCP (Concentrado de Complejo Protrombínico); AVK (Antagonistas de la Vitamina K); ATX (Ácido Tranexámico).

ricamente ser útil para tratar la acidosis metabólica de la triada letal de éstos pacientes; pero durante el shock el metabolismo del lactato está inhibido. Por otro lado, el Ringer lactato® ha sido considerado una fuente más fisiológica de cloruro (109mmol/L) que la solución salina isotónica al 0.9% (150mmol/L). Algunos estudios<sup>51</sup>

incluso han sugerido la asociación del uso de regímenes de fluidoterapia restrictivos en cloruros con una menor incidencia de insuficiencia renal y de necesidad de remplazo renal, pero los resultados no han sido concluyentes. Es por esto, que para reducir el riesgo de trastornos metabólicos en la reanimación ó reposición volémica,



se recomienda que las soluciones salinas equilibradas (Ringer lactato® ó acetato) sustituyan al salino normal al 0.9% (grado 1B); siempre y cuando no haya traumatismo craneoencefálico<sup>26,27</sup>.

El principal efecto adverso de la resucitación con cristaloideos es la coagulopatía dilucional. Por este motivo, cuando los cristaloideos no sean suficientes, cabe valorar el uso de coloides. Los coloides disponibles son los hidroxietilalmidones, las gelatinas y la albúmina humana. Las gelatinas presentan como inconvenientes su bajo peso molecular, su capacidad expansora limitada (70-80%), y su vida media corta (2-3 horas). La albúmina tiene un gran efecto expensor de volumen (albúmina 5%: 100%; albúmina 20%: 200-400%) de inicio rápido y acción mantenida, pero no se recomienda su uso en el contexto del paciente sangrante. El problema que presenta es que no se retiene exclusivamente en el espacio intravascular, pudiendo agravar el edema intersticial y pulmonar; a la vez que puede provocar trastornos en la coagulación y hemostasia al inhibir la función plaquetaria y acentuar el efecto de la antitrombina III, dando lugar a un estado de hipocoagulabilidad. Además, se trata de un hemoderivado con la problemática asociada (alto precio, fuente de suministro limitada, etc). Por lo tanto, las soluciones que contienen hidroxietilalmidones son las más usadas para la expansión de volumen cuando la infusión única de cristaloideos no se considere suficiente. Deben ser utilizadas a las dosis mínimas efectivas y durante el periodo de tiempo más breve posible.

Tras las alertas de seguridad publicadas en 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) confirmó que las soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietilalmidón no deben ser utilizadas en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad. Estas soluciones sólo estarán indicadas en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días, siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloideos, y respetando todas las contraindicaciones y precauciones de uso<sup>52-55</sup>.

### **La tromboelastografía (TEG): manejo de la coagulación a la cabecera del paciente**

La TEG valora las propiedades viscoelásticas de la coagulación durante la formación y lisis del coágulo. Esta técnica representa un avance en el diagnóstico de la coagulopatía ya que permite la toma de decisiones clínicas precozmente a la cabecera del paciente. En menos de 10 minutos se obtienen los resultados gráficamente permitiendo una rápida valoración de la coagulación global y pudiendo reponer los factores de coagulación de los que realmente el paciente es deficiente<sup>26,27</sup>.

## **Discusión**

Merece la pena conocer la fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo puesto que la hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo. Además, en la mayoría de casos se trata de un individuo sano que podría volver a su situación basal una vez supere la coagulopatía y, si es posible, el traumatismo. Por tanto, resulta importante también conocer en qué condiciones el uso de los hemoderivados utilizados en el manejo de la hemorragia crítica es óptimo.

Tanto la triada hemodilución, hipotermia y acidosis para explicar la CAT, como la clásica cascada de coagulación claramente diferenciada en la vía intrínseca y extrínseca son de gran utilidad didáctica para comprender la fisiopatología de la hemorragia crítica, pero han ido quedando relegadas a un segundo plano. En las nuevas teorías, la fisiopatología de la CAT sería mucho más compleja, con muchos más factores implicados, e interrelacionados entre ellos.

Indiscutiblemente, es también necesario continuar estudiando qué condiciones de utilización son óptimas para cada hemoderivado para no utilizarlos indiscriminadamente. Por un lado, la evidencia actual que respalda el uso de dichos hemoderivados es débil y de baja calidad. Por el otro lado, existe una cierta percepción errónea de la inocuidad de los hemoderivados, a pesar de su problemática asociada. Estos no están exentos de reacciones adversas (reacciones anafilácticas, riesgo incrementado de tromboembolismo, coagulopatía dilucional, etc), de un mínimo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, de fuentes de suministro limitadas y de un alto impacto económico en los presupuestos de los hospitales.

## **Conclusiones**

La coagulopatía asociada al traumatismo es multifactorial, y los componentes de la cascada de la coagulación están mucho más interrelacionados que lo que tradicionalmente se había creído.

El tratamiento precoz de la coagulopatía es imprescindible para el manejo inicial de la hemorragia crítica. No obstante, el uso de hemoderivados debería ser racional. El balance beneficio-riesgo debería ser valorado individualmente y estar justificado por pruebas bioquímicas, hemograma ó por tromboelastografía.

Más estudios son necesarios para homogenizar las recomendaciones de las guías clínicas y determinar cuando el uso de cada hemoderivado es óptimo en el contexto de la hemorragia crítica asociada a un traumatismo.

## **Bibliografía**

1. Cardenas JC., Wade CE., et Holcomb JB. *Mechanisms of trauma-induced coagulopathy*. Curr Opin Hematol 2014, 21:404-409.

2. Brohi K., Singh J., Heron M. et Coats C. *Acute traumatic coagulopathy*. J Trauma 2003; 54:1127-1130.
3. MackLeod JBA, Lynn M, Mckenney MG, Cohn SM et Murtha M. *Early coagulopathy predicts mortality in trauma*. J Trauma 2003; 55:39-44.
4. Oshiro et al. Critical Care 2014; 18:R61 <http://ccforum.com/content/18/2/R61>.
5. Stephanie A. Smith. *The cell-based model of coagulation*. Vet Emerg Crit Care 2009;19(1):3-10.
6. Hoffman M., Monroe DM. *A cell-based model of Hemostasis*. Thromb Haemost 2001;85:958-65.
7. Ross Davenport. *Coagulopathy following major trauma hemorrhage: lytic, lethal and a lack of fibrinogen*. Critical Care 2014; 18:151 <http://ccforum.com/content/18/3/151>.
8. Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, et al. *A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients*. J Trauma 2011; 71 (Suppl 3):S337-S342.
9. Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S, et al. *Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma*. J Am Coll Surg 2012;214:739-746.
10. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. *Characterization of platelet dysfunction after trauma*. J Trauma Acute Care Surg 2012;73:13-19.
11. Sillesen M., Rasmussen LS, Jin G. et al. *Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model*. J Trauma Acute Care Surg 2014;76:12-19.
12. Ostrowski SR., Johansson PI. *Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy*. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73:60-66.
13. Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. *Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients*. Ann Surg 2012;255:379-385.
14. Chesebro BB, Rahn P., Carles M., et al. *Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice*. Shock 2009;32:659-665.
15. Closa D., Folch-Puy E. *Oxygen free radicals and the systematic inflammatory response*. IUBMB Life 2004;56:185-191.
16. Wood MJ., Helena Prieto J., Komives EA. *Structural and functional consequences of methionine oxidation in thrombomodulin*. Biochim Biophys Acta 2005;1703:141-147.
17. Burney PR, White N, Pfaendtnr J. *Structural effects of methionine oxidation on isolated subdomains of human fibrin D and alphaC regions*. PloS One 2014;9:e86981.
18. Raza I., Davenport R., Rourke C., et al. *The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients*. J Thromb Haemost 2013;11:307-314.
19. Lustenberger T., Relja B., Puttkammer B., et al. *Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels are decreased in patients with trauma-induced coagulopathy*. Thromb Res 2013;131:e26-30.
20. Levy JH et al. *Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy*. TRANSFUSION 2014; 54:1389-1405.
21. Schlump C.J., Schöhl H. *The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy*. Hämostaseologie 2014; 34.
22. Massimo Franchini, Giuseppe Lippi. *Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature*. Blood Transfus 2012; 10: 23-7.
23. Mossessan MW. *Fibrinogen and fibrin structure and functions*. J Thromb Haemost 2005; 3: 1894-904.
24. Rahe-Meyer N, Sørensen B. *Fibrinogen concentrate for management of bleeding*. J Thromb Haemost 2011; 9: 1-5.
25. Aubron C, Reade M.C et al. *Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients- a systematic review*. Journal of Critical Care 2014; 29:471.e11-471.e17.
26. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document"*. Blood Transfus 2013; 11: 585-610.
27. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, et al. *2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Allogénica*. Farm Hosp. 2012;36(6):209-235.
28. Wikkelsø A, Lunde J, et al. *Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review)*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 29;8:CD008864.
29. AEMPS, Ficha técnica Riastap®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72725/FT\\_72725.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72725/FT_72725.pdf).
30. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P, et al. *Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage*. Anaesthesia 2010;65:1153-61.
31. UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services. *The handbook for transfusion medicine*. 2007. [cited 2014 August 6]. Available from: [http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/htm\\_edition-4\\_all-pages.pdf](http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/htm_edition-4_all-pages.pdf).
32. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report*. Anesthesiology 2006; 105:198-208.
33. National Advisory Committee on Blood and Blood Products. *Guidelines for massive transfusion*. 2011. [cited 2014 August 6]. Available from: <http://www.nacblood.ca/resources/guidelines/massive-transfusion.html>.
34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. Crit Care 2013;17:R76.
35. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270-382.
36. Leal-Noval SR., López-Irizaro R., et al. *Efficacy of the prothrombin complex concentrate in patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonists or presenting with uncontrolled bleeding: a retrospective, single center study*. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2013; 24: 862-868.
37. Mendarte L, Munne M et al. *Use of Human Prothrombin Complex Concentrate in patients with Acquired Deficiency and Active or in High-Risk Severe Bleeding*. Journal of Coagulation Disorders 2010.
38. AEMPS, Ficha técnica Beriplex®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT\\_69890.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69890/FT_69890.pdf).
39. Siddiqi F, Jalil A, et al. *Effectiveness of factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage*. Neurocrit Care 2008;8:36-41.
40. Huttner HB, Schellinger PD, et al. *Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracranial hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates*. Stroke 2006;37:1465-70.
41. Herm Jan M Brinkman. *Global assays and the management of oral anticoagulation*. Thrombosis Journal (2015) 13:9.
42. Babilonia K. and Trujillo T. *The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants*. Thrombosis Journal 2014; 12:8.
43. AEMPS, Ficha técnica Pradaxa®, consultada el 23 de Agosto de 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
44. Stanworth SJ, Brunskill SJ, et al. *Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials*. Br J Haematol 2004;126:139-152.
45. Kozek-Langenecker et al. *Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review*. Critical Care 2011; 15:R239.

46. Schimp et al. *Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study*. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2013; 21:74.
47. Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. *Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood* Thromb Haemost 1999; 81:400-406.
48. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. *Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet 2010;376:23-32.
49. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. *Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study*. Arch Surg 2012;147:113-9.
50. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. *Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications*. Ann Intern Med. 2011;154:529-40.
51. Yunus NM, Bellomo R, et al. *Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults*. JAMA 2012; 308(15):1566-72.
52. Perner, A. et al. *Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis*. N Engl J Med 2012; 367(2):124-134.
53. Brunkhorst, F.M. et al. *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med 2008; 358(2):125-139.
54. Myburgh, J.A. et al. *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care*. N Engl J Med 2012; 367(20):1901-1911.
55. AEMPS, October 2013: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_29-hidroxietyl-almidon.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_29-hidroxietyl-almidon.htm).
56. A. Farriols Danés et al. *Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding*. Vox Sanguinis (2008) 94:221-226.



## Vancomicina *versus* teicoplanina en la profilaxis antibiótica quirúrgica

### *Vancomycin versus teicoplanin use as antibiotic prophylaxis in surgery*

#### Sr. director:

Los glucopéptidos son antibióticos utilizados en profilaxis antibiótica quirúrgica (PAQ). Se consideran agentes de segunda elección, como alternativa a las cefalosporinas de primera o segunda generación en procedimientos de cirugía limpia, fundamentalmente aquellos que requieren implantación de algún material protésico, en los que existe predominio de microorganismos gram- positivos en el campo quirúrgico. Están indicados en pacientes con alergia a betalactámicos, pacientes colonizados por *S. aureus* metilicilín-resistente, o en situaciones de brote por este microorganismo en cirugía cardíaca, ortopédica, vascular, etc.

Tradicionalmente se ha considerado a la vancomicina el glucopéptido de elección como agente para la PAQ.

Sin embargo, algunos atributos de la teicoplanina le confieren ventajas con respecto a la vancomicina, aunque su coste es superior.

Las características que debe cumplir el agente ideal para ser utilizado en PAQ son: experiencia probada en estudios clínicos, actividad adecuada frente a microorganismos frecuentemente implicados en la infección de localización quirúrgica, facilidad y comodidad de administración, amplia distribución tisular, semivida de administración prolongada, perfil de seguridad y tolerancia adecuados y precio asequible. En la Tabla I se recogen las ventajas e inconvenientes de la vancomicina y la teicoplanina en cada uno de estos puntos.

La experiencia clínica de la utilización de vancomicina en PAQ ha sido ampliamente documentada. También la teicoplanina ha demostrado ser segura y eficaz en ensayos clínicos controlados y randomizados en cirugía ortopédica<sup>1</sup>, vascular<sup>2</sup> y cardíaca<sup>3</sup>.

En la mayoría de los procedimientos quirúrgicos de cirugía limpia la contaminación bacteriana y la infección eventual proceden de la piel o de una fuente exógena; los microorganismos que más frecuentemente producen infección profunda de localización quirúrgica son cocos gram- positivos como *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativos, particularmente *Staphylococcus epidermidis*. La vancomicina y la teicoplanina tienen ac-

**Tabla I.** Ventajas e inconvenientes de la vancomicina y la teicoplanina en la profilaxis antibiótica quirúrgica (PAQ).

|                                | Vancomicina                                                                                                                                                                                                                            | Teicoplanina                                                                                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eficacia y experiencia clínica | La vancomicina y la teicoplanina son seguras y eficaces en la profilaxis antibiótica de cirugía ortopédica, cardíaca y vascular. Nivel de evidencia AI <sup>6</sup> .                                                                  |                                                                                                       |
| Espectro de actividad          | Espectro de actividad similar. La vancomicina y la teicoplanina son activas frente a cocos gram-positivos, incluidos estafilococos metilicilín-resistentes.                                                                            |                                                                                                       |
| Administración                 | La dosis de 1 g se debe administrar en perfusión IV en un tiempo no inferior a 60 minutos o a una velocidad de 10 mg/minuto.                                                                                                           | Una dosis de 600-800 mg se puede administrar en bolo IV de 5 minutos o en perfusión IV de 30 minutos. |
| Distribución tisular           | Ambos antibióticos se distribuyen bien a nivel tisular, excepto la escasa penetración en líquido cefalorraquídeo. El volumen de distribución de la teicoplanina es mayor que el de la vancomicina (0,7-1,4 l/kg frente a 0,3-0,4 l/kg) |                                                                                                       |
| Semivida de eliminación        | 4-6 h. Administración preoperatoria y 12 horas después de la primera dosis.                                                                                                                                                            | 100-170 h. Administración única preoperatoria.                                                        |
| Toxicidad y tolerancia         | La teicoplanina produce menor incidencia de efectos adversos totales, incluyendo rash cutáneo, síndrome del hombre rojo y riesgo de nefrotoxicidad.                                                                                    |                                                                                                       |
| Precio                         | Vancomicina 1 g IV prequirúrgico y 1 g IV 12 horas después. PVL: 11,45 €.                                                                                                                                                              | Teicoplanina 600-800 mg IV prequirúrgica en dosis única. PVL: 32,25-43,00 €.                          |



tividad frente a estos microorganismos, incluyendo las cepas con resistencia a lameticilina.

Los parámetros farmacocinéticos que más influencia tienen en la PAQ son la amplia distribución tisular y la semivida de eliminación prolongada para asegurar niveles plasmáticos adecuados desde la incisión hasta el cierre quirúrgico. En ambos casos la teicoplanina presenta teóricamente un mejor perfil que la vancomicina, con un volumen de distribución mayor (0,7-1,4 l/kg frente a 0,3-0,4 l/kg) y una semivida de eliminación más prolongada (100-170 horas frente a 4-6 horas) que permite su administración en dosis única prequirúrgica.

La vancomicina requiere una administración en perfusión lenta y diluida para evitar la aparición del síndrome del hombre rojo. La dosis de 1 g se debe diluir en al menos 200 ml de solución para infusión y administrarse en al menos 60 minutos o a una velocidad de 10 mg/minuto. La teicoplanina se puede administrar en bolo intravenoso de 3-5 minutos o diluir en 100 ml de solución para infusión y administrar en 30 minutos.

La necesidad de instaurar una perfusión prolongada, así como su vida media más corta, obliga a calcular de forma muy precisa el inicio de administración de la dosis prequirúrgica de vancomicina en relación al momento de la incisión quirúrgica, para asegurar niveles plasmáticos adecuados del antibiótico durante todo el acto quirúrgico. Este hecho es menos relevante para la teicoplanina, cuya rápida velocidad de perfusión permite su administración en el área quirúrgica inmediatamente antes de la inducción anestésica, si bien su anticipación no supone un contratiempo debido a su prolongada semivida de eliminación.

Un efecto adverso característico de la vancomicina, que puede aparecer incluso tras la administración de la primera dosis, es el síndrome del hombre rojo, reacción relacionada con la perfusión, que se manifiesta con una frecuencia del 5% y que es excepcional con la teicoplanina. Aunque la toxicidad y frecuencia de aparición de eventos adversos van a estar muy limitados por la breve duración de la profilaxis antibiótica quirúrgica, se ha documentado riesgo de nefrotoxicidad para ambos fármacos en esta indicación<sup>4,5</sup>. Una revisión Cochrane que incluyó 24 estudios y 2.610 pacientes a los que se administró vancomicina o teicoplanina como tratamiento empírico o documentado de infección evaluó la eficacia y seguridad de ambos agentes. La teicoplanina redujo el riesgo de nefrotoxicidad comparado con la vancomicina (RR: 0,66; IC95% 0,48-0,90). Los efectos adversos fueron menos frecuentes con la teicoplanina, incluyendo rash cutáneo (RR: 0,57; IC95% 0,35-0,92), síndrome del hombre rojo (RR: 0,21; IC95% 0,08-0,59) y efectos adversos totales (RR: 0,73; IC95% 0,53-1,00). Se observó un menor riesgo de nefrotoxicidad con la teicoplanina cuando se asoció a aminoglucósido (RR: 0,51, IC95% 0,30-0,88) o sin aminoglucósido (RR: 0,31; IC95% 0,07-1,50), incluso cuando la dosis de vancomi-

cina se ajustó según estudio farmacocinético (RR: 0,22; IC95% 0,10-0,52)<sup>6</sup>.

En el plano económico hay que destacar la reciente comercialización en España de presentaciones comerciales genéricas de teicoplanina que ha permitido reducir considerablemente su precio. Así, el PVL del vial de 400 mg ha pasado de 36,36 € a 21,50 €, precio todavía muy superior al del vial de vancomicina 1 g (5,75 €), pero haciendo más competitiva esta opción.

Un punto de debate es la dosis apropiada de teicoplanina, pues aunque en la mayor parte de los estudios clínicos se ha utilizado una dosis de 400 mg prequirúrgica (que se puede repetir postcirugía transcurridas 12 horas de la primera dosis), hay que constatar que estos estudios se llevaron a cabo hace más de dos décadas. Estudios posteriores de distribución tisular y análisis farmacocinético-farmacodinámico sostienen la conveniencia de utilizar dosis de 600-800 mg (10 mg/kg) para alcanzar los objetivos fijados<sup>7,8</sup>.

En definitiva, la teicoplanina presenta una serie de ventajas sobre la vancomicina en la utilización como agente antimicrobiano de PAQ, que se concretan en su facilidad de administración y mejor perfil de tolerancia y toxicidad, con un incremento del coste del medicamento por cada procedimiento de 20,80 € (utilizando la dosis de 600 mg) o de 31,55 € (utilizando la dosis de 800 mg). Consideramos que se debe valorar la incorporación de teicoplanina en los protocolos hospitalarios de PAQ cuando se quiera utilizar un glucopéptido. El impacto económico de la sustitución de un agente por otro está condicionado por el reducido volumen de utilización, al ser siempre agentes alternativos a la profilaxis estándar con cefalosporinas. Los autores declaran la no existencia de conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Kanellakopoulou K, Papadopoulos A, Varvaroussis D, Varvaroussis A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pagonas A, et al. Efficacy of teicoplanin for the prevention of surgical site infections after total hip or knee arthroplasty: a prospective, open-label study. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:437-40.
2. Kester RC, Antrum R, Thornton CA, Ramsden CH, Harding I. A comparison of teicoplanin versus cephadrine plus metronidazole in the prophylaxis of post-operative infection in vascular surgery. *J Hosp Infect*. 1999;41:233-43.
3. Saginur R, Croteau D, Bergeron MG. Comparative efficacy of teicoplanin and cefazolin for cardiac operation prophylaxis in 3027 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:1120-30.
4. Courtney PM, Melnic CM, Zimmer Z, Anari J, Lee G. Addition of Vancomycin to Cefazolin Prophylaxis Is Associated With Acute Kidney Injury After Primary Joint Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(7):2197-203.
5. Olsson DP, Holzmann MJ, Sartipy U. Antibiotic Prophylaxis by Teicoplanin and Risk of Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):626-31.
6. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6):CD007022.



7. Lazzarini L, Novelli A, Marzano N, Timillero L, Fallani S, Viola R, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in total knee arthroplasty: a tissue penetration study. *J Arthroplasty*. 2003;18:342-6.
8. Pea F, Furlanut M, Stellini R, Bonardelli S, Signorini L, Pavan F, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic aspect of antimicrobial prophylaxis with teicoplanin in patients undergoing major vascular surgery. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:15-9.

Inmaculada Zas-Garcia, Jose Maria Gutierrez-Urbon  
e Isabel Martin-Herranz

*Servicio de Farmacia. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas. Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España.*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: inma\_arteixo@hotmail.com  
(Inmaculada Zas-Garcia).

Recibido el 4 de junio de 2015; aceptado el 26 de septiembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.9275



## Octreotida subcutánea para el tratamiento del síndrome del Blue Rubber Bled Nevus: a propósito de un caso

### *Treatment of Blue Rubber Bled Nevus syndrome with subcutaneous octreotide: a case report*

#### Sr. director:

El síndrome del *Blue Rubber Bled Nevus* (SBRBN) fue descrito por primera vez por Bean en 1958<sup>1</sup>. Es una afección rara caracterizada por múltiples lesiones vasculares que afectan principalmente a piel y tracto gastrointestinal y, con menos frecuencia, a otros órganos<sup>2</sup>. La etiología es desconocida, aunque algunos casos pueden ser congénitos, asociándose a transmisión autosómica dominante<sup>3</sup>. Las lesiones cutáneas suelen ser numerosas, compresivas al tacto y de coloración azul-violácea, denominándose nevus azul en tetina de goma, presentándose generalmente en edades tempranas (< 2 años) y aumentando con el crecimiento. Las lesiones gastrointestinales aparecen a todos los niveles, destacando estómago e intestino delgado como localizaciones principales, y habitualmente se manifiestan en forma de hemorragia digestiva y anemia ferropénica crónica secundaria al sangrado<sup>4</sup>. El diagnóstico se realiza por asociación de lesiones vasculares y anemia, mediante determinaciones analíticas y diferentes técnicas de imagen.

El abordaje es multidisciplinar, combinando el tratamiento de las lesiones cutáneas con láser y el manejo de las lesiones gastrointestinales en función de la localización, extensión y gravedad. En general, el tratamiento es conservador, con administración de hierro y transfusiones, y en casos graves con hemorragias significativas está indicado el tratamiento endoscópico e incluso quirúrgico del segmento afectado<sup>2,3</sup>. La octreotida es un análogo sintético de la somatostatina que se utiliza por vía subcutánea como alternativa al tratamiento endoscópico y quirúrgico en las lesiones gastrointestinales, al reducir las pérdidas de sangre por disminución del flujo sanguíneo<sup>2,5</sup>.

Describimos el caso de un paciente con SBRBN en tratamiento con octreotida para la anemia asociada a las lesiones gastrointestinales.

#### Descripción del caso

Varón de 21 años, diagnosticado de SBRBN a los 5 años con múltiples lesiones vasculares con afectación cutáneo-mucosa, hepática y gastrointestinal. Intervenido en numerosas ocasiones para extirpación de lesiones, hemangiomas e invaginación intestinal. Anemia ferropénica crónica en tratamiento con hierro oral y ácido fólico. Desde 2011 inclusión de hierro intravenoso por peor control sin recuperación de cifras de hemoglobina (Hb) y aumento de transfusiones [12-14 concentrados de hematíes (CH)/año].

En noviembre de 2011 acude a urgencias por astenia, epigastralgia y deposiciones oscuras, ingresando para transfusión por cuadro de anemización [Hb:6,4 g/dl (13-17g/dl)] y hemorragia digestiva baja objetivada durante enteroscopia para termocoagulación de lesiones. Tras ingreso acude para control analítico y administración de hierro y vitamina-K intravenosa, requiriendo nuevas transfusiones por Hb de 5,4 g/dl en diciembre de 2011. Dado el aumento de las transfusiones y el empeoramiento de la anemia asociada a las pérdidas digestivas se propone tratamiento con octreotida subcutánea fuera de indicación.

En enero de 2012 inicia octreotida subcutánea a dosis de 200 mcg/semana, mejorando las cifras de Hb tras dos primeras dosis (8,2 y 9 g/dl, respectivamente) sin precisar nuevas transfusiones. Dada la buena tolerancia inicial se decide cambio a presentación mensual subcutánea de 20 mg en marzo de 2012 con buenas cifras de Hb (10,4 g/dl). Tras dos años, el paciente mantiene tratamiento con buena tolerancia; solo refiere leves molestias tras la administración y diarrea, y estabilización de las cifras de Hb entre 10-11 g/dl (Figura 1) sin necesidad de nuevas transfusiones hasta febrero de 2014, cuando requiere 1 CH por descenso a 8,2 g/dl con posterior recuperación.

En agosto de 2014 se suspende tratamiento por diagnóstico de osteonecrosis de cadera con sospecha de "posible" reacción adversa (RAM) relacionada con la octreotida según el algoritmo de Karch-Lasagna<sup>6</sup>. La RAM es notificada al Centro Autonómico de Farmacovigilancia. Tras suspensión del tratamiento requiere 1 CH por descenso a 7,6 g/dl de Hb en octubre de 2014 y 2 CH en su ingreso para autotrasplante de cé-

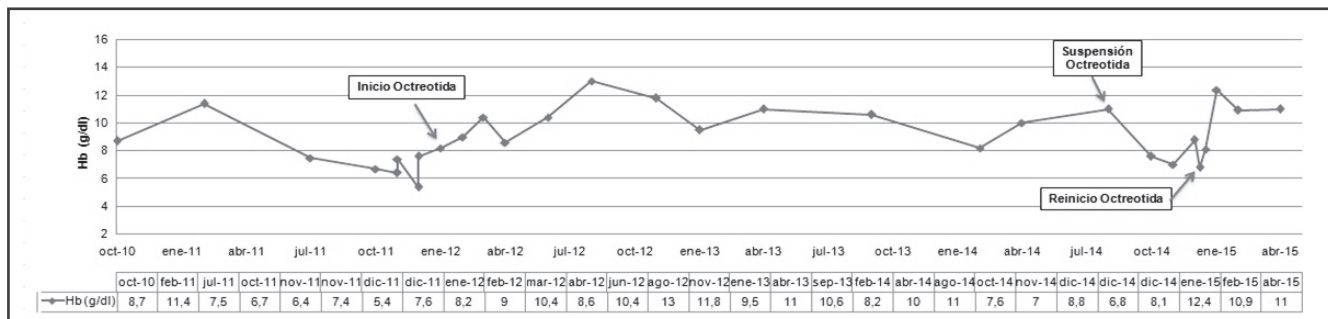


Figura 1. Evolución en el tiempo de los niveles de Hemoglobina sérica.

lulas madre en cadera por Hb de 7 g/dl en noviembre de 2014, con ligera recuperación al alta (8,8 g/dl). En diciembre de 2014 acude a revisión con nuevo descenso de Hb (6,8 g/dl) y heces oscuras, reiniciándose la octreotida tras valorar beneficio/riesgo, precisar 6 CH desde su suspensión y el deseo del paciente de volver al tratamiento. En enero de 2015 acude a consulta tras reiniciar octreotida con mejoría de pérdidas digestivas, Hb de 12,4 g/dl y sin precisar nuevas transfusiones. Se programa gastroscopia terapéutica para revisar lesiones en febrero y abril de 2015 sin incidencias, manteniéndose tratamiento en la actualidad.

## Comentarios

El tratamiento del SBRN es conservador, iniciándose ferroterapia y transfusiones para controlar la anemia. La asociación de otros tratamientos farmacológicos como agentes antiangiogénicos, corticoides e interferon-alfa, ha tenido resultados irregulares sin llegar a demostrar una clara mejoría del sangrado<sup>7</sup>.

Pese a los pocos casos publicados, el uso de octreotida se relaciona con su acción inhibitoria de las hormonas intestinales vasoactivas que disminuye el flujo sanguíneo y, por tanto, reduce las pérdidas de sangre. Ramírez M *et al.*<sup>4</sup> describen su uso en tres pacientes (mediana de edad 4,3 años) objetivando mejoría inicial en uno de ellos con posterior fracaso. Por el contrario, Zellos A *et al.*<sup>8</sup> describen el caso de tres pacientes (5, 16 y 5 años) en tratamiento con octreotida por sangrado gastrointestinal crónico, en los que tras 52, 28 y 24 meses, respectivamente, se observa remisión del sangrado, aumentos de Hb y descenso de transfusiones, al igual que sucede en nuestro caso. Asimismo, González *et al.*<sup>5</sup> analizan el uso de la octreotida en una paciente con gran afectación gastrointestinal, sangrado y anemia con mínima respuesta al tratamiento endoscópico, observando leve mejoría de Hb y reducción significativa de transfusiones, aunque sin eliminarlas completamente dado el elevado sangrado de las lesiones, a diferencia de nuestro caso.

Respecto a las RAM descritas en estos casos, son leves y principalmente relacionadas con descensos

en la velocidad de crecimiento, junto con un caso de hipotiroidismo leve<sup>5,8</sup>. Nuestro paciente refiere como RAM más frecuentes molestias en la administración y diarrea. Sin embargo, también aparece sospecha de osteonecrosis de cadera, RAM descrita como muy rara con una incidencia entre 1-2%<sup>9</sup> y que cuenta con un caso registrado en la FDA (U.S. Food and Drug Administration) por osteonecrosis de fémur en un paciente de 12 años tras 2,5 meses de tratamiento<sup>10</sup>.

En conclusión, la relación beneficio/riesgo en nuestro paciente es favorable para la octreotida al reducir los requerimientos transfusionales y estabilizar las cifras de Hb, incluso tras reintroducción de tratamiento por empeoramiento del sangrado al suspenderse. Aunque existen datos limitados, su uso en pacientes con SBRN parece ser una alternativa terapéutica efectiva que requiere un seguimiento estrecho de los posibles efectos adversos a largo plazo, a la espera de nueva evidencia.

## Bibliografía

1. Bean WB, editor. Vascular Spiders and Related Lesions of the Skin. Springfield (Estados Unidos): Charles C Thomas; 1958.
2. Solano-Iturri G, Blanco-Sampascual S, García-Jiménez N, Díaz-Roca AB, Orive-Cura V. Síndrome del nevus azul. Una rara entidad. Gac Med Bilbao. 2011;108:117-9.
3. Agnese M, Cipolletta L, Bianco MA, Quitadamo P, Miele E, Staiano A. Blue rubber bleb nevus syndrome. Acta Paediatr. 2010;99:632-5.
4. Ramírez M, López JC, Díaz M, Soto C, Miguel M, de la Torre Ramos CA, et al. Síndrome de Bean o Blue rubber blue nevus syndrome. Presentación de 6 pacientes. Cir Pediatr. 2010;23:241-4.
5. Gonzalez D, Elizondo BJ, Haslag S, Buchanan G, Burdick JS, Cuzzetta PC, et al. Chronic Subcutaneous Octreotide Decreases Gastrointestinal Blood Loss in Blue Rubber-Bleb Nevus Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33:183-8.
6. 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.
7. Jin XL, Wang ZH, Xiao XB, Huang LS, Zhao XY. Blue rubber bleb nevus syndrome: A case report and literature review. World J Gastroenterol. 2014;20:17254-9.
8. Zellos A, Schwarz KB. Efficacy of Octreotide in Children with Chronic Gastrointestinal Bleeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:442-6.
9. Novartis, editor. Sandostatin and Sandostatin LAR (Octreotide): Prescribing Information (Product Monograph) [monografía en

Internet]. Canadá: Novartis Pharmaceutical; 2014 [citado 27-05-2015]. Disponible en: [http://www.novartis.ca/asknovartis-pharma/download.htm?res=sandostatin\\_scrip\\_e.pdf&resTitleId=789](http://www.novartis.ca/asknovartis-pharma/download.htm?res=sandostatin_scrip_e.pdf&resTitleId=789)

10. Wyeth J, Green L, Avigan M, editores. Update on Pediatric Post-marketing Adverse Events: Drug Use Data for Octreotide (Sandostatin LAR®) (RCM 2007-50) [monografía en Internet]. Estados Unidos: U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2008 [citado 27-05-2015]. Disponible en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4399b1-45%20\(Sandostatin%20\(octreotide\)%20Safety%20Review%202008\).pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4399b1-45%20(Sandostatin%20(octreotide)%20Safety%20Review%202008).pdf)

Beatriz López Centeno, Sira Sanz Márquez  
y Montserrat Pérez Encinas.

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

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: blopezcenteno@gmail.com  
(Beatriz López Centeno).

Recibido el 31 de mayo de 2015; aceptado el 5 de octubre de 2015.  
**DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.9336**



## **Perforación gastrointestinal secundaria a tratamiento con bevacizumab en carcinoma de cuello uterino**

### ***Gastrointestinal perforation induced by bevacizumab treatment in cervix carcinoma***

#### **Introducción**

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), produciendo la reducción de la vascularización del tumor y, consecuentemente, inhibiendo su crecimiento. Está indicado junto con quimioterapia para el tratamiento de diversas neoplasias, como colon, mama, pulmón u ovario. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen hipertensión, proteinuria, hemorragias y dehiscencia de sutura y heridas. La perforación gastrointestinal (PGI) es una reacción adversa poco frecuente, descrita en los ensayos clínicos, pero potencialmente mortal, sobre todo debido a la peritonitis grave que puede provocar<sup>1</sup>.

#### **Descripción del caso**

Paciente de 51 años, fumadora, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de colon irritable, síndrome depresivo y migrañas, diagnosticada de un carcinoma de cuello uterino aparentemente localizado en julio de 2012. Se realizó histerectomía, doble anexectomía y estadificación ganglionar quirúrgica retroperitoneal. La estadificación final mostró un pT3N1 (ganglios pélvicos). A continuación recibió tratamiento con cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup> semanales) concomitante a radioterapia. Por alta probabilidad de recaída recibió posteriormente quimioterapia con el esquema carboplatino (5 mg/AUC) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), recibiendo cinco ciclos en total con varias reducciones de dosis por diferentes toxicidades (plaquetopenia grado IV, oclusión intestinal y neurotoxicidad grado II). Permaneció libre de enfermedad hasta octubre de 2014, fecha en la que se detecta progresión de la enfermedad en forma de implantes peritoneales e implantes metastásicos espléni-

cos. Inicia tratamiento quimioterápico con el esquema bevacizumab (15 mg/kg), cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), cada 21 días. El día posterior a la primera administración acude a urgencias con cuadro de dolor abdominal agudo y náuseas sin vómitos, no presentado fiebre. En la exploración física se detecta abdomen doloroso a la palpación, diseminado tanto a nivel superficial como profundo, con signos de peritonismo. En las pruebas de imagen se observa perforación de implante peritoneal a nivel de sigma, con presencia de burbujas aéreas en hemiabdomen superior e inferior, y signos de peritonitis fecaloidea. Se procede a intervención quirúrgica urgente (sigmoidectomía y colostomía a nivel de ciego).

#### **Comentario**

La aprobación del esquema de tratamiento de cisplatino, paclitaxel y bevacizumab ha incrementado la supervivencia global en los pacientes con carcinoma de cérvix avanzado respecto a la quimioterapia sola. El tratamiento es generalmente bien tolerado; sin embargo, la terapia con bevacizumab se ha asociado a efectos adversos graves, particularmente relacionados con el tracto gastrointestinal<sup>2</sup>. En concreto, la necrosis intestinal y la perforación han sido notificadas como un efecto adverso potencialmente grave que puede llevar a abscesos intrabdominales, peritonitis, sepsis y muerte<sup>3</sup>. Existen diversas revisiones de la literatura que notifican una incidencia de entre el 1,7-4% en los pacientes tratados con bevacizumab<sup>2</sup>. La variabilidad de la incidencia reside en diversos factores. Por una parte, la localización de la neoplasia primaria, siendo los tumores colorrectales, ginecológicos y prostáticos los de mayor riesgo, debido a que los pacientes que sufren estas neoplasias presentan habitualmente carcinomatosis abdominal difusa, antecedentes de intervenciones quirúrgicas, exposición a radioterapia e invasión de células tumorales del tracto gastrointestinal. Por otra parte, se ha detectado un aumento mayor de la incidencia de este efecto adverso en los pacientes que reciben triple terapia y que contiene un platino o taxano. Por último, otros factores potenciales que pueden llevar a la aparición de PGI son altas dosis de bevacizumab, tratamientos quimioterápicos previos y edad avanzada<sup>4</sup>. En la paciente de nuestro caso se cumplen diversos factores de riesgo de PGI, ya que había recibido quimioterapia y radioterapia anteriormente, la localización del tumor primario era ginecológica y recibió tratamiento concomitante con bevacizumab, platino y taxanos.



Sin embargo, los datos comentados provienen de estudios muy heterogéneos y a día de hoy no existen claros marcadores clínicos que permitan seleccionar/descartar de una forma clara a los pacientes candidatos. En resumen, antes de iniciarse un tratamiento quimioterápico asociado a bevacizumab debe tenerse en cuenta la extensión de la enfermedad y los antecedentes terapéuticos para garantizar el mejor balance beneficio-riesgo para el paciente, aunque son necesarios más estudios sobre factores de riesgo clínicos para poder seleccionar mejor a los pacientes candidatos.

## Bibliografía

1. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. Bevacizumab monograph. Vancouver: BC Cancer Agency; 2013 [Acceso el 20 de Abril de 2015]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca>
2. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomized, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol.* 2015;16:301-11.
3. Borofsky SE, Levine MS, Rubesin SE, Tanyi JL, Chu CS, Lev-Toaff AS. Bevacizumab-induced perforation of the gastrointestinal tract: clinical and radiographic findings in 11 patients. *Abdom Imaging.* 2013;38:265-72.
4. Qi W-X, Shen Z, Tang L-N, Yao Y. Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients: a meta-analysis with a focus on different subgroups. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:893-906.

Elisabet Nogué-Pujadas<sup>1</sup>, Clara Lezcano-Rubio<sup>2</sup>,  
David López-Sisamón<sup>2</sup> y Margarita Romeo-Marín<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. <sup>2</sup>Unidad Farmacia Oncológica. Institut Català Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Oncología Médica. Institut Català Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. España.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [elisanp@hotmail.com](mailto:elisanp@hotmail.com)  
(Elisabet Nogué Pujadas).

Recibido el 17 de julio de 2015; aceptado el 21 de octubre de 2015.  
DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.9651



## Nefropatía aguda por depósitos de oxalato en un paciente con síndrome de malabsorción por pancreatitis crónica

### *Acute oxalate nephropathy in a patient with malabsorption syndrome for chronic pancreatitis*

#### Señor director:

La insuficiencia renal aguda asociada a precipitación de cristales intratubulares es una causa frecuente de lesión renal que puede presentarse en el contexto de una amplia variedad de situaciones clínicas, siendo las más habituales las asociadas a nefropatía por ácido úrico y al tratamiento con aciclovir por vía intravenosa, sulfonamidas, metotrexato e indinavir<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes afectados por este tipo de enfermedad renal tienen una variedad de factores de riesgo predisponentes, entre los que destacan la depleción de volumen intravascular efectivo y la presencia de insuficiencia renal crónica<sup>2</sup>.

La nefropatía por oxalatos es una rara entidad derivada del daño tisular producido por la hiperoxaluria. Debemos sospechar dicha entidad en pacientes con deterioro de la función renal de causa no aclarada e insuficiencia pancreática. A continuación exponemos el caso clínico de un paciente con deterioro de la función renal de causa no filiada y síndrome de malabsorción por pancreatitis crónica.

#### Caso clínico

Varón de 72 años de edad que acude al Servicio de Urgencias por astenia y anorexia en los últimos meses, acompañadas de una pérdida de peso de unos diez kilos en el último año. Como antecedentes personales relevantes presenta: diabetes mellitus tipo II de diez años de evolución sin complicaciones angiopáticas, hipertensión arterial crónica de doce años de evolución con buen control ambulatorio y un cólico renal derecho expulsivo no obstructivo un año antes por litiasis de oxalato cálcico. Su tratamiento habitual consta de metformina (850 mg), gliclazida (30 mg), ácido acetilsalicílico (100 mg) y omeprazol (20 mg), todos ellos en una única toma diaria.

Al ingreso presenta una presión arterial de 138/79 mm Hg y no presenta ningún hallazgo relevante

en la exploración física. En la analítica destaca deterioro de la función renal (creatinina sérica 3,4 mg/dL) con respecto al control previo de un año antes (creatinina sérica 1,3 mg/dL), sin presentar alteraciones iónicas significativas ni del ácido-base. El estudio del metabolismo calcio-fósforo, perfil lipídico, hepático y enzimas pancreáticas es normal. El análisis urinario muestra proteinuria leve (0,2 g/24 horas) de predominio tubular, sin microhematuria ni presencia de cilindros ni cristales en el sedimento. Presenta anemia normocítica normocrómica, sin alteraciones en el resto de series hematológicas. Se realiza estudio inmunológico incluyendo complemento, anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilo, anti-Ro, anti-La y factor reumatoide, así como proteino-grama sérico y urinario y marcadores tumorales, siendo todos ellos normales, a excepción de una discreta elevación del CA 19-9 (59,8 U/mL).

Una ecografía abdominal muestra riñones de tamaño y morfología normal y un páncreas atrófico con múltiples calcificaciones difusas. Estos hallazgos son confirmados posteriormente mediante una tomografía axial computarizada abdominal y una ecoendoscopia, en las que además se evidencia la presencia de una dilatación arrosariada del conducto de Wirsung, sin lesiones ocupantes de espacio.

Una biopsia renal muestra glomérulos con morfología normal sin lesiones proliferativas y afectación a nivel túbulo-intersticial, con la presencia de un infiltrado intersticial moderado de naturaleza linfohistiocitaria, acompañado de signos de necrosis tubular aguda. En el intersticio y en el interior de numerosos túbulos se aprecia la presencia de cristales intracelulares irregulares y laminares, que presentan birrefringencia con la luz polarizada, de características morfológicas compatibles con cristales de oxálico.

Los niveles urinarios de oxálico eran de 49 mg/24 horas (rango normal 7-44 mg/24 horas). La cuantificación de elastasa en heces fue < 100 mcg/g (valor normal > 200 mcg/g).

Se inicia tratamiento con quelantes de oxálico y sales biliares, a pesar de lo cual el paciente permanece sin cambios en la función renal dos meses después.

#### Comentario

La hiperoxaluria es la elevación de las concentraciones de oxalato en sangre superior a 45 mg/24 horas. Puede ser consecuencia de un trastorno primario o secundario.

La hiperoxaluria primaria se debe a un trastorno genético autosómico recesivo por defecto enzimático en el metabolismo del glioxilato que da lugar a una mayor producción de oxalato. Sus manifestaciones clínicas son variadas y se han detectado diversos trasfondos genéticos, en base a lo cual se clasifican en tres tipos, siendo la hiperoxaluria primaria tipo I la más frecuente.

Las hiperoxalurias primarias tienen en común el depósito de oxalato cálcico en los tejidos, siendo el riñón uno de los principales órganos afectados. La patogenia de la enfermedad no está claramente definida, aunque se barajan varios elementos, entre los que destacan la elevada ingesta de alimentos ricos en oxalato (cacao, chocolate, verduras de hoja verde, té negro, nueces), la alteración de la flora intestinal con ausencia de las bacterias que degradan el oxalato intestinal (*Oxalobacter formigenes*) y el aumento de la absorción intestinal de oxalato, que se asocia a la malabsorción de grasas, conocida como *hiperoxaluria entérica*, que se da en situaciones tales como el síndrome del intestino corto, las cirugías con bypass intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la diarrea asociada a micofenolato<sup>3</sup> y en otros síndromes malabsortivos. Entre las causas responsables de hiperoxaluria entérica se encuentra la insuficiencia pancreática exocrina debida a pancreatitis crónica<sup>4</sup>. Tal fue el caso de nuestro paciente, en el que el síndrome malabsortivo se documentó mediante la determinación de elastasa en heces que se encontraba disminuida, lo cual justificaría un aumento de la absorción intestinal de oxalato y su consecuente daño tisular. Cartery *et al.*<sup>4</sup> publicaron los casos de una serie de pacientes con daño renal irreversible secundario al depósito de oxalato, estableciendo la presencia de una asociación entre hiperoxaluria y pancreatitis crónica.

El depósito de cristales de oxalato a nivel del túbulo renal puede dañar el epitelio tubular ocasionando necrosis tubular y daño inflamatorio intersticial que posteriormente evoluciona a fibrosis intersticial, produciendo manifestaciones renales secundarias a la hiperoxaluria, consecuencia del paso y precipitación de los cristales de oxalato en los túbulos renales<sup>5</sup>. También se han descrito depósitos de cristales de oxalato en miocardio, los cuales inducen fibrosis miocárdica y pueden desencadenar insuficiencia cardíaca y alteraciones del ritmo<sup>6</sup>.

El tratamiento de la hiperoxaluria entérica se basa en corregir las causas desencadenantes. La primera medida consiste en la disminución de la cantidad de oxalato disponible para la absorción, por lo que es aconsejable que se sigan dietas libres en oxalato y grasas. Por otra parte,

es recomendable que se aumente la ingesta de fluidos para mejorar la hidratación y evitar la acidosis metabólica. En tercer lugar, en los casos de fallo renal agudo se debe valorar el uso de terapia renal sustitutiva<sup>7</sup>. También pudiera resultar aconsejable añadir suplementos con enzimas pancreáticas y carbonato cálcico, cuyo objetivo será evitar la absorción intestinal del oxalato.

Se desconoce la incidencia real de la nefropatía por oxálico, siendo muy probable que se trate de una patología infradiagnosticada. Su presencia debiera ser especialmente considerada en pacientes con insuficiencia renal de etiología no filiada. El pronóstico renal de esta entidad no es bueno, ya que el diagnóstico suele ser tardío. Es por ello que el diagnóstico precoz resulta esencial para poder prevenir el deterioro progresivo de la función renal secundaria.

## Bibliografía

1. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med.* 1999; 106(4):459-65.
2. Marengo SR, Romani AM. Oxalate in renal stone disease: the terminal metabolite that just won't go away. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4(7):368-77.
3. Jahromi H, Roberts I, Winerarls CG, Vaidya A. Acute renal failure secondary to oxalosis in a recipient of a simultaneous kidney-pancreas transplant: was mycophenolate the cause. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:2409-11.
4. Cartery C, Faguer S, Karras A, Cointault O, Buscail L, Modesto A. Oxalate nephropathy associated with chronic pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:1895-902.
5. Wharton R, D'Agati V, Magun AM, Whitlock R, Kunis CL, AppelB. Acute deterioration of renal function associated with enterichyperoxaluria. *Clin Nephrol.* 1990; 34:116-21.
6. Salyer WR, Hutchins GM. Cardiac lesions in secondary oxalosis. *Arch Intern Med.* 1974; 134:250-2.
7. Rankin AC, Walsh SB, Summers SA, Owen MP, Mansell MA. Acute oxalate nephropathy causing late renal transplant dysfunction due to enteric hyperoxaluria. *Am J Transplant.* 2008; 8:1755-8.

Cristóbal Gallego Muñoz<sup>1</sup> y María Victoria Manzano Martín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutico Especialista Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>2</sup>Farmacéutica Especialista Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: toba\_gallego@hotmail.com  
(Cristóbal Gallego Muñoz).

Recibido el 27 de agosto de 2015; aceptado el 27 de septiembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.9830



## ÍNDICE DE AUTORES (Vol. 39-2015)

### A

Abajo del Álamo C., 120  
Acosta Robles P. J., 114  
Agustín Ferrández M. J., 275  
Albert Marí A., 210  
Albiñana Pérez M. S., 192  
Aldaz A., 29  
Alegre del Rey E. J., 297  
Alfredo López N., 275  
Almeida González C. V., 23, 152  
Alonso Herreros J. M., 130  
Alonso Triana Y. M., 217  
Aquerreta I., 320  
Áreas Del Águila V. L., 350  
Arenaza A. E., 137  
Arias M. L., 137  
Arrabal Durán P., 333  
Arrabal-Durán P., 219  
Asensi Díez R., 297  
Aumente Rubio M. D., 29

### B

Beltrán Calvo C., 80  
Bermejo Vicedo T., 102, 378  
Bernabéu Soria B., 358  
Betina Pell M., 269  
Beunza M., 29  
Bilbao C., 137  
Borrego Izquierdo Y., 1, 152  
Borrell García C., 210  
Bosó-Ribelles V., 127  
Buendía Bravo S., 333  
Bujaldón Querejeta N., 309

### C

Calleja Hernández M. Á., 189, 240  
Camacho Romera D., 309  
Cano-Marron M., 29  
Cantudo Cuenca M. R., 23  
Carreres-Prieto M., 118  
Casajús Lagranja M. P., 192  
Castillo Muñoz M. A., 80  
Catalá Pindado M. Á., 120  
Cerezuela Fuentes P., 157, 176  
Cervera Peris M., 358  
Chillerón-Cuenca R., 92  
Clópez Estela A., 275  
Clot Silla E., 64  
Colom-Codina H., 59  
Comas-Sugrañes D., 29  
Conesa-Zamora P., 29  
Cortijo J., 29  
Cueto Sola M., 210

### D

Damas Fuentes R. M., 44  
De la Fuente Honrubia C., 224  
Delgado-Silveira E., 192  
Díaz Cerezo S., 161  
Díaz Pestano M. M., 147  
Díaz Ruíz P., 29  
Díaz-Madero A., 227  
Dolores Fraga M., 288  
Dominguez Gozalo A., 186  
Dominguez Lantigua P., 44  
Dos Santos Magalhães I. R., 171  
Dranitsaris G., 288

### E

Encinas Barrios C., 350  
Escobar Cava P., 210  
Esplá-González S., 92  
Estrada Acevedo J. I., 6

### F

Fayet-Pérez A., 114  
Fernández Cortés F., 240  
Fernández Ferreiro A., 61  
Fernández Marchante A. I., 350  
Fernández-García B., 222  
Fernández-Villalba E. M., 192  
Ferris Villanueva E., 176  
Figuero Echeverría M. P., 13  
Flor García A., 314  
Fraga Fuentes M. D., 275  
Franco Sereno M. T., 350

### G

Gallego Muñoz C., 407  
Galván-Banqueri M., 80  
García Benayas E., 186  
García Coronel M., 157  
García Díaz B., 186  
García Lagunar M. H., 157  
García M., 29  
García Márquez A., 176  
García Sánchez R., 333  
García Simón M.<sup>a</sup> Sergia 29  
García-Aparicio Á. M., 161  
García-Mina Freire M., 192  
Gaspar Carreño M., 130  
Gil Lemus M. Á., 13  
Gimenez-Manzorro A., 29  
Godoy Díez M., 120  
Gómez de Salazar López de Silanes M. E., 102  
Gómez Romero L., 314

González Barcia M., 61  
González Bermejo D., 224  
González Chávez J., 297  
González Delgado M., 309  
González Guerrero C., 382  
González Haba Peña E., 333  
González Munguía S., 147  
González-Haba Peña E., 275  
Guardiola-Capon J., 59  
Guerrero Bautista R., 176  
Gutiérrez-Meca Maestre D. P., 157  
Gutierrez-Urbon J. M., 399

### H

Haro Márquez C., 23  
Hernández Arroyo M. J., 227  
Hernández Pérez P., 92  
Herraiz-Robles P., 92  
Herrera Marín R., 6  
Herrero J. I., 29  
Hidalgo Correas F. J., 186  
Hidalgo-Collazos P., 219

### I

Ibarra Barrueta O., 109

### J

Jiménez Galán R., 152  
Jiménez Torres J., 130  
Jiménez-Mutiloa E., 29

### L

Layos-Romero L., 118  
Leache L., 320  
Lezcano-Rubio C., 405  
López Briz E., 1, 210  
López Centeno B., 402  
López González-Cobos C., 219  
López Sánchez P., 130  
López-Briz E., 288  
López-Sisamón D., 118, 405  
Lozano R., 122  
Luz Traverso M., 269  
Luzardo Henríquez H. D., 147

### M

Machado Alba J. E., 338  
Macías Saint Gerons D., 224  
Mangues Bafalluy I., 275  
Manzano Martín M. V., 407  
March López P., 64  
Marcos Rodríguez J. A., 203

Margusino-Framiñan L., 29  
 Marín Gil R., 181, 275, 288  
 Márquez Saavedra E., 1  
 Martí Gil C., 314  
 Martín Siguero A., 350  
 Martín-Barbero M., 29  
 Martín-Herranz I., 399  
 Martínez Bautista M. J., 275  
 Martínez de la Plata J. E., 114  
 Martínez Lazcano M.<sup>a</sup> T., 92  
 Martínez López de Castro N., 297  
 Martínez Ortiz M. J., 157  
 Martínez Penella M., 157, 176  
 Martínez Ramírez M., 309  
 Martínez Sesmero J. M., 69  
 Martínez Sotelo J., 240  
 Martínez-Santana V., 222  
 Martos-Rosa A., 114  
 Más-Serrano P., 29  
 Mateo García M., 358  
 Matoses Chirivella C., 71  
 Melo da Silva K., 171  
 Menacho-Miguel D., 227  
 Merino E., 29  
 Milara J., 29  
 Mira Sirvent M. del C., 176  
 Miranda Romero P., 181  
 Molero Gómez R., 44, 147  
 Molina López T., 80  
 Moncada Escobar J. C., 338  
 Monje-Agudo P., 152  
 Montero Alvarez J. L., 29  
 Montero Corominas D., 224  
 Montoro Ronsano J. B., 382  
 Morales-Molina J. A., 114  
 Morante Hernández M., 71  
 Moraza L., 320  
 Moreno Gómez Á., 120  
 Moreno Gutiérrez P. A., 338  
 Moreno R., 130  
 Morillo Verdugo R. A., 152  
 Morillo Verdugo R., 23, 109, 189  
 Muñoz García M., 102  
 Murcia López A. C., 71

**N**

Navarro Aznárez H., 109

Navarro Ruiz A., 71  
 Nogué-Pujadas E., 405

**O**

Oliveira Chagas S., 171  
 Ortega A., 288, 320  
 Ortega-Valín L., 222  
 Outeda-Macias M., 29

**P**

Pacheco M. P., 137  
 Padullés Zamora A., 59  
 Padullés-Zamora N., 59  
 Pardo Pastor J., 64  
 Parrondo J., 161  
 Pastor-Clerigues A., 29  
 Pereira Gomes V., 171  
 Pérez Encinas M., 402  
 Pérez Huertas P., 210  
 Pérez León M., 44, 147  
 Pérez Serrano R., 350  
 Peris Martí J. F., 192  
 Perone V., 269  
 Perrino M. J., 217  
 Pinteño Blanco M., 240  
 Piñeiro Corrales G., 358  
 Piñero González M., 44, 147  
 Pol-Yanguas E., 92  
 Pomares Pastor J. A., 309  
 Poveda Andrés J. L., 127, 210  
 Puigventós F., 288

**R**

Redondo Capafons S., 64  
 Restrepo Jimenez A. M., 6  
 Robustillo Cortés M.<sup>a</sup> de las A., 152  
 Rodríguez Lucena F. J., 71  
 Rodríguez Méndez M. L., 61  
 Rodríguez Sagrado M. Á., 378  
 Rodríguez-Alonso L., 59  
 Romeo-Marín M., 405  
 Romero Carreño E., 203  
 Romero Díaz-Maroto V., 378  
 Rudi Sola N., 109

**S**

Saavedra Aldrich M., 29  
 Sáez de la Fuente J., 189  
 San José Ruiz B., 13  
 Sánchez Cuervo M., 102, 378  
 Sánchez Fresneda M. N., 333  
 Sánchez Garnes M., 309  
 Sánchez-Gundín J., 314  
 Sangil Monroy N., 44  
 Sanjurjo Sáez M., 333  
 Sanjurjo-Sáez M., 219  
 Santacana-Juncosa E., 59  
 Santana Martínez S., 203  
 Santiago A., 137  
 Sanz Márquez S., 402  
 Sanz Tamargo G., 71  
 Sanz-Valero J., 358  
 Saval A., 29  
 Schoenenberger J. A., 29  
 Siquier Homar P., 240  
 Suárez Artime P., 61

**T**

Tamayo Bermejo R., 297  
 Tévar-Alfonso E., 29  
 Torre-Lloverás I., 222  
 Tuan F., 269

**V**

Vallejo Aparicio L. A., 161  
 Vega Coca M. D., 80  
 Ventura Cerdá J. M., 109  
 Verdini R., 269  
 Victoria Calvo M.<sup>a</sup> 29  
 Villimar A., 130

**W**

Wanden-Berghe C., 358

**Z**

Zamora M. D., 137



## ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE (Vol. 39-2015)

### Abraxane

Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso, 181

### Ácido valproico

Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada, 92

### Adalimumab

Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis, 80

### Adenocarcinoma de páncreas

Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso, 181

### Adherencia

Influencia de las creencias hacia los medicamentos en la adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+, 23

Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la adherencia" del 2013, 109

### Adherencia al tratamiento

Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica, 378

### Adherencia Farmacológica

Asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia, 6

### Administración subcutánea

Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos, 71

### Administración y dosificación

*Dose banding* aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura, 210

### Alendróico

Efectividad y seguridad del ácido alendróico en el tratamiento de la osteoporosis infantil, 350

### Alergia latex

Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica, 44

### Alternativas terapéuticas

Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica, 44

### Análisis coste-efectividad

Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa, 288

### Análisis de impacto presupuestario

Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa, 288

### Anti-TNF

Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis, 80

### Antidiurética

Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea, 219

### Antineoplásicos

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos, 137

*Dose banding* aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura, 210

### Antipsicóticos

Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada, 92

### Atención centrada en el paciente

Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica, 13

### Atención Farmacéutica

Asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia, 6

Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la adherencia" del 2013, 109

Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria, 152

Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico, 192

Administración de citostáticos vía oral: interacciones fármaco-alimento, 203

### Automatización

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos, 137

### Autorización de comercialización

Biosimilares, el camino ha comenzado, 114

### BCR-ABL positivo

Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica, 13

### Belimumab

Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España, 161

### Biotecnología

Biosimilares, el camino ha comenzado, 114

### Cadena de frío

Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral, 269

### Calidad

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos, 137

### Calidad asistencial

Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica, 240

### Cáncer

Análisis descriptivo de los motivos que originan visitas a urgencias en pacientes oncológicos: toxicidad postquimioterapia, 333

### Cáncer de mama

Trastuzumab emtansina en cáncer de mama her2 positivo metastásico o localmente avanzado; informe de evaluación Genes-SEFH, 171

### Colitis ulcerosa

Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis, 80

**Colombia**

Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia, 338

**Comisión de farmacia y terapéutica**

Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa, 288

**Comparabilidad**

Biosimilares, el camino ha comenzado, 114

**Comparaciones indirectas**

Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis, 80

**Complejo de protrombina**

Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura, 382

**Condiciones diferentes a las autorizadas**

Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria, 102

**Consolidación**

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora, 130

**Control de calidad**

*Dose banding* aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura, 210

Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo, 358

**Corticoides**

Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides, 147

**Coste-efectividad**

Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España, 161

Trastuzumab emtansina en cáncer de mama her2 positivo metastásico o localmente avanzado; informe de evaluación Genesis-SEFH, 171

**Creencias**

Influencia de las creencias hacia los medicamentos en la adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+, 23

**Cuestionario**

Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la adherencia" del 2013, 109

Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria, 152

**Cuidados paliativos**

Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos, 71

**Defecto**

Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab, 309

**Densidad ósea**

Efectividad y seguridad del ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis infantil, 350

**Diarrea**

Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea, 219

**Diseño de programas informáticos**

Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria, 102

**Efectividad**

Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica, 378

**Elaboración**

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos, 137

**Eltrombopag**

Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos, 157

**Ensayos de uso compasivo**

Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria, 102

**Entecavir**

Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica, 378

**Error de medicación**

Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia, 338

**Esquizofrenia**

Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada, 92

**Estudios de casos y controles**

Asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia, 6

**Estudios de validación**

Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral, 269

**Etanercept**

Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides, 147

**Evaluación del proceso**

Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo, 358

**Evaluación económica**

Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa, 288

**Factores de crecimiento**

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora, 130

**Farmacoepidemiología**

Utilización de medicamentos off-label y sin licencia en un hospital pediátrico de Brasil, 176

**Farmacogenética**

PEG-Interferon- $\alpha$  ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study, 29

**Fármacos antineoplásicos**

Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional, 275

**Farmacovigilancia**

Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia, 338

**Fibrinógeno**

Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura, 382

**Fisiopatología de la coagulopatía asociada al traumatismo**

Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura, 382

**Fracturas óseas**

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora, 130

**Free-latex**

Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica, 44

**Fuera de ficha técnica**

Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional, 275

**Gemcitabina**

Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso, 181

**Gestión de la información**

Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo, 358

**Golimumab**

Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis, 80

**Grupo de atención integral**

Asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia, 6

**Hematopoyético**

Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides, 147

**Hemoderivados**

Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura, 382

**Hepatitis B crónica**

Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica, 378

**Hepatitis C**

PEG-Interferon- $\alpha$  ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study, 39

**Hormona**

Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea, 219

**Hospital**

Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia, 338

**Inadecuada**

Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea, 219

**Indicaciones no aprobadas**

Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional, 275

**Infliximab**

Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis, 80

**Inhibidores de Tirosin Kinasa**

Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica, 13

**Injerto contra huésped**

Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides, 147

**Insuficiencia renal**

Toxicidad hematológica inducida por linezolid, 320

**Interacción fármaco-alimento**

Administración de citostáticos vía oral: interacciones fármaco-alimento, 203

**Interacciones farmacológicas**

Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT, 227

**Intercambiabilidad**

Biosimilares, el camino ha comenzado, 114

**Intervención farmacéutica**

Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico, 192

Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT, 227

**Intoxicación**

Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea, 219

**Jeringa**

Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab, 309

**Lapatinib**

Trastuzumab emtansina en cáncer de mama her2 positivo metastásico o localmente avanzado; informe de evaluación Genes-SEFH, 171

**Latex**

Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica, 44

**Leucemia Mieloide Crónica**

Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica, 13

**Linezolid**

Toxicidad hematológica inducida por linezolid, 320

**Lupus eritematoso sistémico**

Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España, 161

**Medicamento**

Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab, 309

**Medicamento biosimilar**

Biosimilares, el camino ha comenzado, 114

**Medicamentos**

Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos, 71

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora, 130

**Medicamentos en situaciones especiales**

Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria, 102

Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional, 275

**Modelo económico**

Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España, 161

**Nab-paclitaxel**

Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso, 181

**Neoplasias**

Dose banding aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura, 210

**Neutropenia**

Toxicidad hematológica inducida por linezolid, 320

Análisis descriptivo de los motivos que originan visitas a urgencias en pacientes oncológicos: toxicidad postquimioterapia, 333

**Nutrición clínica**

Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica, 240

**Nutrición parenteral**

Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral, 269

Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo, 358

**Off-label**

Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada, 92

Utilización de medicamentos off-label y sin licencia en un hospital pediátrico de Brasil, 176

**Osteoinductor**

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora, 130

**Osteoporosis**

Efectividad y seguridad del ácido alendróico en el tratamiento de la osteoporosis infantil, 350

**Pediatría**

Efectividad y seguridad del ácido alendróico en el tratamiento de la osteoporosis infantil, 350

**Personas mayores**

Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico, 192

**Piridoxina**

Toxicidad hematológica inducida por linezolid, 320

**Plasma rico en plaquetas**

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora, 130

**Pluripatología**

Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico, 192

**Polifarmacia**

Influencia de las creencias hacia los medicamentos en la adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+, 23

**Preparación**

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos, 137

Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab, 309

**Prescripción de medicamentos**

Utilización de medicamentos off-label y sin licencia en un hospital pediátrico de Brasil, 176

**Prescripción electrónica**

Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab, 309

**Prescripción inadecuada**

Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico, 192

**Problemas Relacionados con la medicación (PRM)**

Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico, 192

**Producto sanitario**

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora, 130

**Prolongación del intervalo QT**

Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT, 227

**Provisión y distribución**

Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral, 269

**Psiquiatría**

Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada, 92

**Quimioterapia**

Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos, 157

**Quimioterapia oral**

Administración de citostáticos vía oral: interacciones fármaco-alimento, 203

**Refractaria**

Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides, 147

**Respuesta viral sostenida**

PEG-Interferon- $\alpha$  ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study, 29

**Resultados Negativos asociados a la medicación (RNM)**

Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico, 192

**Robot**

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos, 137

**Secreción**

Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea, 219

**Seguridad**

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos, 137

**Seguridad en el paciente**

Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT, 227

**Servicio de farmacia de hospital**

Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa, 288

**Servicios de información de medicamentos**

Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia, 338

**Síndrome**

Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea, 219

**Sistema informático**

Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica, 240

**Soporte de decisión**

Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica, 240

**Telemedicina**

Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica, 13

**Tendinopatía**

Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora, 130

**TNFRSF1B**

PEG-Interferon- $\alpha$  ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study, 29

**Torsade de pointes**

Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT, 227

**Trasplante**

Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides, 147

**Trastuzumab emtansina**

Trastuzumab emtansina en cáncer de mama her2 positivo metastásico o localmente avanzado; informe de evaluación Genes-SEFH, 171

**Tratamiento**

Efectividad y seguridad del ácido alendróico en el tratamiento de la osteoporosis infantil, 350

**Tratamiento de la hemorragia crítica**

Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura, 382

**Trombocitopenia**

Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos, 157

Toxicidad hematológica inducida por linezolid, 320

**Tumores sólidos**

Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos, 157

**Urgencias**

Análisis descriptivo de los motivos que originan visitas a urgencias en pacientes oncológicos: toxicidad postquimioterapia, 333

**Uso fuera de lo indicado**

Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria, 102

**Validación**

Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria, 152

**Valoración nutricional**

Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica, 240

**Vancomicina**

Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea, 219

**VIH**

Influencia de las creencias hacia los medicamentos en la adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+, 23



## ÍNDICE GENERAL (Vol. 39-2015)

### VOL. 39. ENERO-FEBRERO 2015. N.º 1

#### ARTÍCULO DE OPINIÓN

- **Bedaquilina en tuberculosis pulmonar multirresistente**, 1  
*Yolanda Borrego Izquierdo, Eduardo López Briz  
y Esther Márquez Saavedra*

#### ORIGINALES

- **Asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia**, 6  
*Robinson Herrera Marín, Jorge Ivan Estrada Acevedo  
y Ana María Restrepo Jiménez*
- **Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica**, 13  
*Begoña San José Ruiz, María Ángeles Gil Lemus  
y María Puy Figuero Echeverría*
- **Influencia de las creencias hacia los medicamentos en la adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+**, 23  
*Carmen Haro Márquez, María Rosa Cantudo Cuenca,  
Carmen Victoria Almeida González y Ramón Morillo Verdugo*
- **Aclaramiento del virus de la hepatitis C inducido por PEG-Interferón- $\alpha$  y ribavirina: estudio farmacogenético multicéntrico en hospitales españoles**, 29  
*Javier Milara, María Outeda-Macias, M<sup>a</sup> Dolores Aumente-Rubio,  
Patricio Más-Serrano, Azucena Aldaz, M<sup>a</sup> Victoria Calvo, M<sup>a</sup> Sergia  
García-Simón, Marisa Martín-Barbero; SEFH-PkGen research group:  
Núria Padullés-Zamora, Juan Antonio-Schoenenberger,  
Marianne Saavedra-Aldrich, Enrique Tévar-Alfonso, Ana Saval,  
Alfonso Pastor-Cleriques, Marta García, Luis Margusino-Framiñan,  
Jose Luis Montero-Alvarez, Esperanza Merino, Jose Ignacio  
Herrero, Mónica Beunza, Pablo Conesa-Zamora, Alvaro  
Gimenez-Manzorro, Dolores Comas-Sugrañes, Manuel Cano-  
Marron, Elena Jiménez-Mutiloa, Pilar Díaz-Ruiz y Julio Cortijo*

#### COMUNICACIONES BREVES

- **Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica**, 44  
*Rosa María Damas Fuentes, Moisés Pérez León,  
Marta Piñero González, Nayra Sangil Monroy,  
Rafael Molero Gómez y Pablo Domínguez Lantigua*

#### CARTAS AL DIRECTOR

- **Individualización de la terapia con infliximab: monitorización farmacocinética**, 59  
*Eugènia Santacana-Juncosa, Ariadna Padullés-Zamora,  
Helena Colom-Codina, Lorena Rodríguez-Alonso,  
Jordi Guardiola-Capón y Núria Padullés-Zamora*
- **Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética secundario a sertralina**, 61  
*Pedro Suárez Artime, Anxo Fernández Ferreiro,  
María Luisa Rodríguez Méndez y Miguel González Barcia*
- **Dosificación de cefotaxima en pacientes obesos**, 64  
*P. March López, J. Pardo Pastor, E. Clot Silla  
y S. Redondo Capafons*

#### OTROS

- **Revisores de originales publicados 2014**, 66
- **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2014**, 68

### VOL. 39. MARZO-ABRIL 2014. N.º 2

#### EDITORIAL

- **"Big Data"; aplicación y utilidad para el sistema sanitario**, 69  
*José Manuel Martínez Sesmero*

#### ORIGINALES

- **Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos**, 71  
*Carmen Matoses Chirivella, Francisco José Rodríguez Lucena,  
Gregorio Sanz Tamargo, Ana Cristina Murcia López,  
María Morante Hernández y Andrés Navarro Ruiz*
- **Fármacos anti-TNF en colitis ulcerosa moderada-grave: comparación indirecta**, 80  
*M. Galván-Banqueri, M. D. Vega-Coca, M. A. Castillo-Muñoz,  
C. Beltrán Calvo y T. Molina López*
- **Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada**, 92  
*M<sup>a</sup> Teresa Martínez-Lazcano, Sara Esplá-González,  
Paola Herraiz-Robles, Pilar Hernández-Pérez,  
Raquel Chillerón-Cuenca y Emilio Pol-Yanguas*
- **Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria**, 102  
*Marina Sánchez Cuervo, María Muñoz García, María Esther  
Gómez de Salazar López de Silanes, Teresa Bermejo Vicedo.*
- **Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la adherencia" del 2013**, 109  
*Olatz Ibarra Barrueta, Ramón Morillo Verdugo, Nuria Rudi Sola,  
José Manuel Ventura Cerdá y Herminia Navarro Aznárez*

#### ARTÍCULO DE OPINIÓN

- **Biosimilares, el camino ha comenzado**, 114  
*Alba Martos-Rosa, Juan Enrique Martínez-de la Plata,  
José Antonio Morales-Molina, Anna Fayet- Pérez  
y Pedro José Acosta-Robles*

#### CARTAS AL DIRECTOR

- **Enfermedad pulmonar intersticial secundaria a esquema raltitrexed-oxaliplatino en carcinoma de colon; a propósito de un caso**, 118  
*Montserrat Carreres-Prieto, David López-Sisamón  
y Laura Layos-Romero*
- **Algunas preguntas sobre abiraterona, desayunos y dinero público**, 120  
*Álvaro Moreno Gómez, Celia Abajo del Álamo,  
Miguel Ángel Catalá Pindado y Mercedes Godoy Díez*
- **Uso de medicamentos en regímenes posológicos "off-label"**, 122  
*Roberto Lozano*



**VOL. 39. MAYO-JUNIO 2014. N.º 3****EDITORIAL**

- **Biosimilares: viejas polémicas con nuevos argumentos**, 127  
*José Luis Poveda-Andrés y Virginia Bosó-Ribelles*

**ARTÍCULOS ESPECIALES**

- **Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora**, 130  
*Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José Jiménez Torres, José María Alonso Herreros, Ana Villimar y Piedad López Sánchez*

**ORIGINALES**

- **Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos**, 137  
*M.P. Pacheco, A. E. Arenaza, A. Santiago, C. Bilbao, M. D. Zamora y M. L. Arias*
- **Etanercept en la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides**, 147  
*Silvia González Munguía, Moisés Pérez León, Marta Piñero González, Marina Magnolia Díaz Pestano, Rafael Molero Gómez y Hugo Daniel Luzardo Henríquez*
- **Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria**, 152  
*Patricia Monje-Agudo, Yolanda Borrego-Izquierdo, M<sup>a</sup> de las Aguas Robustillo-Cortés, Rocío Jiménez-Galán, Carmen V. Almeida-González y Ramón A. Morillo-Verdugo*
- **Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos**, 157  
*María Henar García Lagunar, Pablo Cerezuela Fuentes, Mónica Martínez Penella, Dolores Paula Gutiérrez-Meca Maestre, María García Coronel y María José Martínez Ortiz*
- **Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico en España**, 161  
*Silvia Díaz-Cerezo, Ángel María García-Aparicio, Javier Parrondo y Laura Amanda Vallejo-Aparicio*

**ARTÍCULO DE OPINIÓN**

- **Trastuzumab emtansina en cáncer de mama her2 positivo metastásico o localmente avanzado; informe de evaluación Genesis-SEFH**, 171  
*Patricia Miranda Romero y Roberto Marín Gil*

**COMUNICACIONES BREVES**

- **Utilización de medicamentos off-label y sin licencia en un hospital pediátrico de Brasil**, 176  
*Vanessa Pereira Gomes, Kédma Melo da Silva, Suely Oliveira Chagas and Igor Rafael dos Santos Magalhães*
- **Nab-Paclitaxel asociado a gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: experiencia de uso**, 181  
*Elena Ferris Villanueva, Mónica Martínez Penella, Pablo Cerezuela Fuentes, Rocío Guerrero Bautista, Andrés García Márquez y María Del Carmen Mira Sirvent*

**CARTAS AL DIRECTOR**

- **Desenlace fatal por administración subcutánea de Peg-Interferon  $\alpha 2b$  en paciente vhc en biterapia**, 186  
*Andrea Domínguez Gozalo, Francisco J. Hidalgo Correias, Elena García Benayas y Benito García Díaz*

**VOL. 39. JULIO-AGOSTO 2014. N.º 4****EDITORIAL**

- **MAPEX: mirar profundo, mirar lejos**, 189  
*Ramón Morillo Verdugo, Javier Sáez de la Fuente y Miguel Ángel Calleja Hernández*

**ORIGINALES**

- **Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico**, 192  
*Eva Delgado-Silveira, Elia María Fernández-Villalba, María García-Mina Freire, María Sandra Albiñana Pérez, María Pilar Casajús Lagranja y Juan Francisco Peris Martí*
- **Administración de citostáticos vía oral: interacciones fármaco-alimento**, 203  
*Sara Santana Martínez, José Antonio Marcos Rodríguez y Elia Romero Carreño*

**REVISIONES**

- **Dose banding aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura**, 210  
*Pablo Pérez Huertas, Margarita Cueto Sola, Paloma Escobar Cava, Carmela Borrell García, Asunción Albert Marí, Eduardo López Briz y José Luis Poveda Andrés*

**CARTAS AL DIRECTOR**

- **Eculizumab en recién nacido con síndrome hemolítico urémico atípico: a propósito de un caso**, 217  
*Y. M. Alonso-Triana y M. J. Perrino*
- **Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea**, 219  
*Patricia Hidalgo-Collazos, Cristina López González-Cobos, Paula Arrabal-Durán y María Sanjurjo-Sáez*
- **Usos del micofenolato de mofetilo en condiciones distintas de las autorizadas: nefritis lúpica**, 222  
*B. Fernández-García, V. Martínez-Santana, L. Ortega-Valín e I. Torre-Lloverás*
- **Impacto de la crisis económica en la actividad de un comité ético de investigación clínica; respuesta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios**, 224  
*Diana González Bermejo, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia y Dolores Montero Corominas*

**VOL. 39. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2014. N.º 5****ORIGINALES**

- **Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT**, 227  
*María Jesús Hernández-Arroyo, Alfonso Díaz-Madero y David Menacho-Miguel*
- **Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica**, 240  
*Pedro Siquier Homar, Manel Pinteño Blanco, Miguel Ángel Calleja Hernández, Francisco Fernández Cortés y Jesús Martínez Sotelo*
- **Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral**, 269  
*Federico Tuan, Virginia Perone, Rocío Verdini, María Betina Pell y María Luz Traverso*
- **Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional**, 275  
*Eva González-Haba Peña, María José Agustín Ferrández, Irene Mangues Bafalluy, Nicolás Alfredo López, María Dolores Fraga Fuentes, Roberto Marín Gil, María José Martínez Bautista, Ana Clopés Estela. GRUPO GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH) y GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos)*
- **Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa**, 288  
*Ana Ortega, María Dolores Fraga, Roberto Marín-Gil, Eduardo López-Briz, Francesc Puigventós y George Dranitsaris*

**ARTÍCULO DE OPINIÓN**

- **Vedolizumab en Enfermedad de Crohn; Informe de evaluación Genesis-SEFH, 297**

Jenifer González Chávez, Rocío Asensi Díez, Rocío Tamayo Bermejo, Emilio Jesús Alegre del Rey y Noemí Martínez López de Castro

**COMUNICACIÓN BREVE**

- **Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab, 309**

Nuria Bujaldón Querejeta, Dolores Camacho Romera, José Antonio Pomares Pastor, María Sánchez Garnes, Mauricio Martínez Ramírez y Mercedes González Delgado

**CARTAS AL DIRECTOR**

- **Cambio de natalizumab a fingolimod: ¿reducción del período de lavado?, 314**

Julia Sánchez-Gundín, Amparo Flor García, Caridad Martí Gil y Lourdes Gómez Romero

**VOL. 39. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2014. N.º 6**

- **Carta abierta de despedida a los socios de la SEFH, 317**

**ORIGINALES**

- **Toxicidad hematológica inducida por linezolid, 320**
- **Análisis descriptivo de los motivos que originan visitas a urgencias en pacientes oncológicos: toxicidad postquimioterapia, 333**

Libe Moraza, Leire Leache, Irene Aquerreta y Ana Ortega

Silvia Buendía Bravo, Eva González Haba Peña, Raquel García Sánchez, Paula Arrabal Durán, María Norberta Sánchez Fresneda y María Sanjurjo Sáez

- **Errores de medicación identificados por un sistema de farmacovigilancia de instituciones hospitalarias en Colombia, 338**

Jorge Enrique Machado Alba, Paula Andrea Moreno Gutiérrez y Juan Carlos Moncada Escobar

- **Efectividad y seguridad del ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis infantil, 350**

Alberto Martín Siguero, Vera Lucía Áreas Del Águila, María Teresa Franco Sereno, Ana Isabel Fernández Marchante, Raúl Pérez Serrano y Carmen Encinas Barrios

- **Desarrollo de la gestión de la trazabilidad de la nutrición parenteral en un hospital tipo, 358**

Beatriz Bernabéu Soria, Máxima Mateo García, Carmina Wanden-Berghe, Mercedes Cervera Peris, Guadalupe Piñero Corrales y Javier Sanz-Valero

**COMUNICACIÓN BREVE**

- **Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica, 378**

Vanesa Romero Díaz-Maroto, Marina Sánchez Cuervo, Miguel Ángel Rodríguez Sagrado y Teresa Bermejo Vicedo

**REVISIONES**

- **Fisiopatología y tratamiento de la hemorragia crítica: una revisión de la literatura, 382**

Celia González Guerrero y José Bruno Montoro Ronzano

**CARTAS AL DIRECTOR**

- **Vancomicina versus teicoplanina en la profilaxis antibiótica quirúrgica, 399**

Inmaculada Zas-García, Jose Maria Gutierrez-Urbon e Isabel Martín-Herranz

- **Octreotida subcutánea para el tratamiento del síndrome del Blue Rubber Bled Nevus: a propósito de un caso, 402**

Beatriz López Centeno, Sira Sanz Márquez y Montserrat Pérez Encinas

- **Perforación gastrointestinal secundaria a tratamiento con bevacizumab en carcinoma de cuello uterino, 405**

Elisabet Nogué-Pujadas, Clara Lezcano-Rubio, David López-Sisamón y Margarita Romeo-Marín

- **Nefropatía aguda por depósitos de oxalato en un paciente con síndrome de malabsorción por pancreatitis crónica, 407**

Cristóbal Gallego Muñoz y María Victoria Manzano Martín

- **Índice Anual, 409**

**FIN DEL VOLUMEN 39**