

Cartas al Director

Medicamentos citostáticos identificados con código de barras: una necesidad indispensable para la seguridad del paciente

Sr. Director:

El estudio de los acontecimientos adversos previsibles causados por medicamentos y de los errores de medicación, así como de sus causas, consecuencias y posible prevención, es de enorme importancia para poder mejorar y aportar mayor seguridad en el proceso del uso del medicamento. La implementación de nuevas tecnologías, aunque algunos autores señalan que todavía faltan estudios objetivos que analicen su impacto sobre los errores de medicación y los acontecimientos adversos por medicamentos¹, puede ser considerada como un paso clave y un medio indispensable para alcanzar el objetivo final de un error mínimo, idealmente cero. Así, el uso de armarios de dispensación automatizada y/o la implementación de sistemas informatizados de prescripción médica (con sistemas de alertas y de ayuda a la decisión) empiezan a ser una realidad en nuestro país.

En este contexto y a raíz de los resultados que se derivan del análisis exhaustivo de los incidentes de medicación en nuestro hospital, a mediados de 2003 se decidió implantar un programa de prescripción médica informatizada en el área de onco-hematología, área caracterizada por la complejidad de las prescripciones y por la trascendencia de los errores de medicación que se producen². Hoy podemos considerar que el programa está funcionando, sin mayores problemas, en casi la totalidad del área y que la nueva herramienta nos permite tener "bajo control" los errores derivados de los procesos de prescripción y transcripción. Llegados a este punto nos planteamos dar un nuevo paso: aumentar la seguridad en los procesos de preparación y administración, que se pueden considerar como puntos débiles en la actualidad. ¿Cómo? Con la implantación de un sistema de código de barras disponible en el punto de atención (CBDPA) (área de preparación y de administración). La utilización del código de barras nos permitirá garantizar la correcta preparación y administración de los citostáticos. Se sustituye el repaso clásico de las preparaciones realizadas en la unidad de mezclas endovenosas por parte de un farmacéutico, por un sistema informatizado donde se verifica el fármaco y el suero utilizados, mediante código de barras, y se realiza un control de pesada del producto acabado. Asimismo, mediante el código de barras, se asegura que se administra el fármaco prescrito al paciente correspondiente.

No es nuestro objetivo realizar una descripción técnica y detallada del proyecto de mejora mencionado, sino poner de manifiesto uno de los principales problemas que nos hemos encontrado. Desgraciadamente, no se dispone del requisito básico para la implantación de un sistema CBDPA, que es la

identificación de la medicación mediante código de barras³. A nuestro modo de ver, esto es un problema de difícil solución, ya que es un pez que se muerde la cola. La industria farmacéutica no pone el código de barras en el etiquetaje de los medicamentos porque ni la legislación ni los compradores se lo exigen. Las empresas informáticas no invierten en sistemas CBDPA, porque no hay demanda. Los hospitales no implantan sistemas CBDPA, porque la oferta tecnológica es limitada y el etiquetaje actual de los medicamentos no lo permite.

Ante la situación descrita, la solución inmediata que se nos plantea es etiquetar con código de barras desde el servicio de farmacia³. Solución inmediata, pero no óptima, ya que aparte de la sobrecarga de trabajo que representa, si hay un error de etiquetado puede llegar directamente al paciente, sin que ninguno de los filtros tecnológicos pueda detectarlo. ¿Habrá una solución definitiva? La FDA exigirá código de barras en todos los medicamentos y hemoderivados a mediados de 2006, gracias, en parte, a la presión que la ASHP lleva ejerciendo desde 2001⁴. ¿Pero cuál es la situación en nuestro entorno? ¿Es necesaria una legislación que dé soporte a esta necesidad en Europa? ¿Debería la SEFH posicionarse? ¿Puede asumir la industria farmacéutica el coste del cambio de etiquetado que supone poner código de barras en cada unidad (p. ej. cada comprimido, cápsula, vial, ampolla) y no sólo en el cartón exterior? Sólo con el compromiso y la colaboración de profesionales sanitarios (a través de colegios profesionales u otras asociaciones), fabricantes [Farmaindustria, *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFIPA)] y autoridades reguladoras (agencias nacionales, EMEA), y con la seguridad del paciente como objetivo común, todas estas inquietudes irán encontrando solución.

(Ver editorial en págs. 151-52).

N. Creus Baró, J. Massó Muniesa,
C. Codina Jané, J. Ribas Sala

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona

Bibliografía

1. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 1447-58.
2. Konx RA. Response is slow to deadly mixups. Too little done to avert cancer drug errors. *Boston Globe* 1995; 26: 29-33.
3. Neuenschwander M, Cohen MR, Vaida AJ, Patchett JA, Kelly J, Trohimovich B. Practical guide to bar coding for patient medication safety. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 768-79.
4. Traynor K. FDA to require bar coding for most pharmaceuticals by mid 2006. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 644-45.

Monitorización de la concentración libre de ácido valproico en un paciente posquirúrgico septicémico

Sr. Director:

El ácido valproico (VAL) se caracteriza por una elevada unión a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, de carácter saturable a las concentraciones que alcanza con dosis terapéuticas (75 mg/L)¹. Por ello, en aquellas situaciones en las que su aclaramiento intrínseco no se modifique, pero se altere la unión a las proteínas plasmáticas, es recomendable la determinación de la fracción libre. Un aumento en la concentración libre de VAL se asocia a una respuesta farmacológica incrementada, tanto en la efectividad como en la toxicidad.

Se describe el caso de un paciente con hipoalbuminemia y concentraciones totales de VAL menores al límite inferior del intervalo terapéutico usual que, sin embargo, presentaba una fracción libre muy elevada, siendo necesaria una adecuación de la posología tomando como referencia la fracción libre de VAL.

Se trata de un varón de 58 años y 60 kg, sometido a gastrectomía por adenocarcinoma que ingresa en el servicio de medicina intensiva (SMI) por distrés respiratorio posintervención. El paciente recibía tratamiento domiciliario con VAL (500 mg/24 h) y carbamazepina (200 mg/24 h) por antecedentes epilépticos, y con omeprazol (20 mg/24 h) por *ulcus* duodenal. Tras la intervención se administró, en la unidad de hospitalización, metamizol 2 g/8 h, paracetamol 1g/8 h, enoxaparina 40 mg, y una perfusión continua de VAL de 1.200 mg/24 h.

Tras su ingreso en el SMI presentó mal estado general, aunque permanecía consciente, orientado y sin focalidad neurológica. A nivel hematológico destacó leucocitosis ($21.200 \times 10^9/L$) y alteración en la gasometría (pH 7,5, PaO₂ 48,9 mmHg, PaCO₂ 31,7 mmHg y HCO₃⁻ 22,3 mEq/L). Los hallazgos bioquímicos más relevantes fueron hipoalbuminemia de 3,17 g/dL, hipobilirrubinemia de 0,4 mg/dL y un nivel de proteína C reactiva de 158 mg/L. Se inició tratamiento con metronidazol 500 mg/8 h, tobramicina 200 mg/24 h, cloruro mórfico 0,2 g/24 h y omeprazol 40 mg/24 h, manteniéndose además las prescripciones iniciadas en la unidad de hospitalización.

El paciente entró en disfunción multiorgánica el 5º día de su ingreso en el SMI, con fracaso respiratorio, hemodinámico, renal y digestivo, acompañado de acidosis metabólica iniciándose ventilación mecánica, dopamina a dosis completas, furosemida 20 mg/6 h y, posteriormente, hemofiltración venosa continua y nutrición parenteral total.

La tabla I muestra las concentraciones de VAL durante la estancia hospitalaria. Entre el día 6 y 11 con la pauta de 1.200 mg/24 h en perfusión intravenosa continua, se obtuvieron concentraciones totales potencialmente subterapéuticas de aproximadamente 25-30 mg/L. No se dispone de las concentraciones plasmáticas del paciente con la pauta domiciliar de 500 mg/24 h. A pesar de que el paciente no mostraba actividad epiléptica, se aumenta la dosis a 2.000 mg/24 h. La determinación efectuada veinte días después mostró una concentración plasmática de 18 mg/L, inferior a la obtenida con la pauta de 1.200 mg/24 h. Evaluada la situación clínica del paciente por la unidad de farmacocinética clínica del servicio de farmacia y el SMI, debido a la reducción progresiva de la concentración de albúmina sérica, se efectúa la determinación de la concentración libre de VAL, que muestra un valor de 14,9 mg/L, superior

Tabla I. Dosis, concentración sérica y fracción libre de VAL y albúminemia del paciente durante su estancia hospitalaria

| Día | Dosificación (mg/día) | VAL total (mg/L) | VAL libre (mg/L) | Fracción libre (%) | Albúmina (g/dL) |
|-----|-----------------------|------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| 9 | 1.200 | 31 | — | — | — |
| 30 | 2.000 | 18 | 14,9 | 82,7 | 2,12 |
| 34 | 2.000 | 20 | 18 | 90 | 2,35 |
| 37 | 2.000 | 18,7 | 14,4 | 77 | — |
| 38 | 1.600 | 22,4 | 7,8 | 34,8 | 2,7 |

al considerado intervalo terapéutico que es de 5-10 mg/L y potencialmente asociada a riesgo de yatrogenia. La determinación de la fracción libre se realiza con una muestra de sangre obtenida en tubo con gel separador, sin anticoagulantes ni aditivos. El suero se somete a ultrafiltración en un sistema Centrifree Micropartition Device® (Millipore Corporation, EE.UU) durante 25 minutos y 3.600 rpm. Posteriormente, se determina la concentración de fármaco en el ultrafiltrado mediante inmunofluorescencia de luz polarizada con el ensayo AxSYM Valproic Acid® (Abbot laboratorios, EE.UU.).

El día 37 de ingreso se recomienda una nueva determinación que aporta valores de VAL libre similares, reduciéndose la perfusión a 67 mg/h (1.600 mg/24 h). Veinticuatro horas después el paciente presenta una concentración de VAL libre segura y eficaz de 7,8 mg/L, aunque se mantienen concentraciones totales muy inferiores al intervalo terapéutico usual. Durante su estancia en el SMI el paciente recibe fluconazol, vancomicina, paracetamol, metamizol, cloruro mórfico y midazolam. Tras 50 días de ingreso, el paciente presenta una evolución clínica favorable y es remitido a la unidad de hospitalización.

El VAL presenta una baja tasa de extracción renal, con un aclaramiento plasmático total dependiente de la fracción libre y del aclaramiento hepático intrínseco. Una reducción en la unión a la albúmina aumentará la fracción libre, farmacológicamente activa, pero también disponible para ser eliminada, con lo que también aumenta el aclaramiento total del VAL. Esto lleva a una disminución de la concentración plasmática total, mientras que la concentración de VAL libre se mantiene, o incluso aumenta. Un incremento de la dosis provocaría un aumento en la concentración no unida a proteínas, aumentando el riesgo de toxicidad. Es por ello importante detectar las situaciones en las que se produzca un desplazamiento en la unión a las proteínas plasmáticas o una reducción de las mismas, a través de la determinación de las concentraciones de fármaco libre. Así, en este paciente, la hipoalbuminemia pudo contribuir a la saturación en la unión a proteínas plasmáticas con una concentración total de VAL inferior a la habitual, aumentando la concentración libre de VAL de manera no lineal. Un caso similar es descrito por Haroldson y cols., en el que la fracción libre alcanza valores del 76% en un trasplantado cardíaco con hipoalbuminemia².

Sin embargo, la fracción libre en este caso llega hasta el 90%. Probablemente, la administración de heparina y nutrición parenteral total con 50 g de lípidos puede explicar este mayor incremento de la fracción libre. Los ácidos grasos libres compiten con los puntos de unión de la albúmina con el VAL, aumentando la fracción libre. Zimmerman y cols. atribuyen elevaciones del 44% en la fracción libre del VAL por la administración de ácidos grasos libres³. Del mismo modo, Dasgupta y cols. también identificaron la presencia de ácidos grasos como un factor de elevación de la fracción libre de VAL⁴. No han sido descritas interacciones significativas con el resto de medicación

recibida por el paciente durante su estancia en el SMI. Además, la autoinhibición enzimática inducida por el fármaco y el fracaso hemodinámico, que podría haber comprometido la función hepática y, por tanto, el aclaramiento intrínseco del VAL, también favorecerían esta elevación⁷.

La determinación rutinaria de fármacos antiepilépticos no incluye la valoración de la fracción libre. Algunos autores han evaluado métodos indirectos como la ecuación de Scatchard modificada para estimar la fracción libre de VAL. Sin embargo, su empleo rutinario requiere disponer de valores poblacionales referentes a parámetros como la unión a las proteínas plasmáticas, la constante de asociación y la concentración total de puntos de unión difíciles de obtener⁶. Además, los estudios que dan lugar a esta ecuación se han realizado en pacientes con función renal y hepática normal, desaconsejándose su aplicación en individuos con hipoalbuminemia⁷.

La sistemática de monitorización presentada permite, de una forma sencilla y rápida, determinar la fracción libre de VAL en aquellos pacientes de alto riesgo, donde puede estar alterada la unión a proteínas plasmáticas y la concentración total de VAL aporta una información insuficiente. Esta sistemática contribuye a mejorar la seguridad del tratamiento y la eficiencia de la monitorización.

A. Padilla López, R. Ferriols Lisart, M. Juan Aguilar,
J. Nicolás Picó, M. Alós Almiñana

Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón

Bibliografía

1. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47: 332-72.
2. Gidal BE, Collins DM, Beinlinch BR. Apparent valproic acid neurotoxicity in hipoalbuminemic patient. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 32-5.
3. Zimmerman CL, Patel IH, Levy RH, Edwards D, Nelson SD, Hutchinson M. Protein binding of valproic acid in the presence of elevated free fatty acids in patient and normal human serum. *Epilepsia* 1981; 22 (1): 11-7.
4. Dasgupta A, Crosse MJ. Elevated free fatty acid concentrations in lipemic sera reduce protein binding of valproic acid significantly more than phenytoin. *Am J Med Sci* 1997; 313: 75-9.
5. Haroldson JA, Kramer LE, Wolff DL, Lake KD. Elevated free fractions of valproic acid in heart transplant patient with hipoalbuminemia. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 183-7.
6. Kodama Y, Kodama H, Kuranari M, Tsutsumi K, Ono S, Yamaguchi T, et al. Protein binding of valproic acid in Japanese pediatric and adult patients with epilepsy. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 835-40.
7. Kodama Y, Kuranari M, Kodama H, Zaizen T, Yukawa E, Fujii I, et al. Comparison of two binding equations for prediction of the concentration of unbound valproic acid in the serum of adult epileptic polytherapy patients. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48: 1068-72.

Reacción de hipersensibilidad a ciclofosfamida en una paciente con lupus eritematoso sistémico

Sr. Director:

Las reacciones de hipersensibilidad por ciclofosfamida (CF) son raras y la mayoría de los casos recogidos en la literatura

afectaron a pacientes en tratamiento quimioterápico por cáncer¹⁻⁶.

Estas reacciones se han descrito de forma excepcional en pacientes con *lupus* eritematoso sistémico (LES)⁷⁻⁸.

Nosotros hemos tratado con CF a 160 pacientes de nuestra serie de 630 con LES. Seguidamente, describimos un caso que presentó una reacción de probable hipersensibilidad a CF.

Mujer de 20 años, diagnosticada 5 años antes de LES por eritema malar, fotosensibilidad, poliartritis, anticuerpos anticardiolipina positivos y anticuerpos antinucleares positivos.

En noviembre de 2000 se detectó proteinuria (3 g/día), hipoalbuminemia (5,1 g/dl) y hematuria microscópica, acompañados de eritema malar, poliartritis, velocidad de sedimentación globular elevada (60 mm en la 1ª hora), linfopenia (1,4 x 10⁹/l), hipocomplementemia y positividad de los anticuerpos antiADN nativo. Se estableció el diagnóstico de nefritis lúpica y se inició tratamiento con glucocorticoides (GC) (3 bolos de 1 g de metilprednisolona, seguidos de 1 mg/kg/día por vía oral con reducción progresiva) y CF intravenosa (iv) 6 dosis mensuales (de noviembre de 2000 a abril de 2001) y 6 trimestrales (de julio de 2001 a octubre de 2002) de 750 mg.

Los síntomas cutáneo-articulares se resolvieron, pero persistieron la proteinuria y las alteraciones del sedimento urinario. En febrero de 2001 se añadió a su tratamiento micofenolato de mofetilo (MFM), 1 g/12 horas. Transcurridos 2 meses, se normalizaron la proteinuria y el sedimento urinario.

Tres meses después de completar el tratamiento planificado con CF (enero de 2003), reaparecieron la proteinuria de rango nefrótico y las alteraciones del sedimento urinario, a pesar de continuar con MFM, por lo que se reinició tratamiento con GC y CF iv mensual.

Al comenzar la administración de la tercera dosis de CF (14 de marzo de 2003) en hospital de día, la paciente presentó erupción urticarial, angioedema, sibilancias y disnea, síntomas que se controlaron al suspender la infusión y administrar por vía iv 5 mg de dexclorfeniramina y 60 mg de metilprednisolona. Se reanudó la infusión a menor velocidad sin nuevos problemas.

La sintomatología se reprodujo con la cuarta dosis (28 de abril de 2003), que se suspendió para administrarla unos días más tarde en régimen de hospitalización, lentamente (6 horas) y tras premedicación con 5 mg de dexclorfeniramina y 60 mg de metilprednisolona iv, sin problemas. Pero al iniciar la infusión de la quinta dosis de CF (29 de mayo de 2003), reaparecieron los síntomas, a pesar de administrar medicación profiláctica, por lo que se suspendió definitivamente el tratamiento. Desde entonces, la paciente toma 3 g/día de MFM y 12 meses después la proteinuria es inferior a 1 g/día, se ha normalizado el sedimento urinario y la creatinina es normal.

El espectro de manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad a CF abarca desde la urticaria a la reacción anafiláctica fulminante¹⁻⁸. El tiempo transcurrido entre la exposición inicial al fármaco y el desarrollo de la reacción es muy variable, con casos de aparición precoz (incluso unos minutos tras el primer contacto)⁶ y otros de aparición muy tardía, tras múltiples contactos⁸, como ocurrió en nuestra paciente. El mecanismo de producción no se ha aclarado, si bien la opinión predominante favorece una reacción de tipo I^{3,7} desencadenada por la CF o alguno de sus metabolitos. Se ha documentado reactividad cruzada con otros agentes alquilantes¹. No existe ningún test cutáneo capaz de predecir la aparición de reacción de hipersensibilidad, aunque algunos autores comunicaron la positividad de

las pruebas cutáneas para CF y/o sus metabolitos^{5,7}. Algunos pacientes pudieron continuar con el tratamiento con la administración previa de antihistamínicos y GC, pero nosotros tuvimos que suspenderlo definitivamente por recurrencia de los síntomas a pesar de premedicación profiláctica.

La reacción adversa se comunicó al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del sistema de notificación de tarjeta amarilla, quedando clasificada como reacción adversa definida tras ser evaluada mediante el algoritmo de Karch y Lasagna modificado⁹.

F. J. García Hernández, C. Ocaña Medina, J. Sánchez Román, M. Castellano¹, E. Hevia¹

*Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis.
¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario
Virgen del Rocío. Sevilla*

Bibliografía

1. Jones JB, Purdy CY, Bailey RT Jr. Cyclophosphamide anaphylaxis. DICP 1989; 23: 889.
2. Karchmer RK, Hansen VL. Possible anaphylactic reaction to intravenous cyclophosphamide. Report of a case. JAMA 1977; 237: 475.
3. Lakin JD. Possible anaphylactic reaction to cyclophosphamide. JAMA 1977; 237: 1827.
4. Murti L, Horsman LR. Acute hypersensitivity reaction to cyclophosphamide. J Pediatr 1979; 94: 844-5.
5. Kim HC, Kesarwala HH, Colvin M, Saidi P. Hypersensitivity reaction to a metabolite of cyclophosphamide. J Allergy Clin Immunol 1985; 76: 591-4.
6. Salles G, Vial T, Archimbaud E. Anaphylactoid reaction with bronchospasm following intravenous cyclophosphamide administration. Ann Hematol 1991; 62: 745.
7. Knysak DJ, McLean JA, Solomon WR, Fox DA, McCune WJ. Immediate hypersensitivity reaction to cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1994; 37: 11014.
8. Thong BY, Leong KP, Thumboo J, Koh ET, Tang CY. Cyclophosphamide type I hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. Lupus 2002; 11: 1279.
9. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado. Sistema Español de Farmacovigilancia. Manual de Codificación, 1996.