



Originales

- 317 Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña**
Raquel Aguilar-Salmerón, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez, Milagros García-Peláez, Antoni Broto-Sumalla, Lidia Martínez-Sánchez y Santiago Nogué-Xarau
- 334 Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos: estudio descriptivo de la calidad de la información 2010-2015**
Pamela Alejandra Escalante-Saavedra, Gabriela Marques-Batista, Hellen Karoline Maniero, Rachel Bedatt-Silva y Dulce María Calvo-Barbado
- 346 Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+**
Ramón Morillo-Verdugo, José Manuel Martínez-Sesmero, Alicia Lázaro-López, Javier Sánchez-Rubio, Herminia Navarro-Aznárez y Monike deMiguel-Cascón
- 357 Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias**
Ángeles García-Martín, Charbel Maroun-Eid, Ainara Campino-Villegas, Belén Oliva-Manuel, Alicia Herrero-Ambrosio y Manuel Quintana-Díaz
- 371 Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española**
Vicente Arocas Casañ, Belén Cabezuelo Escribano, Beatriz Garrido-Corro, Pablo de la Cruz Murie, M.ª José Blázquez Álvarez y M.ª Amelia de la Rubia Nieto
- 382 Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso**
Cristina Arroyo Álvarez, Lourdes Rodríguez Pérez, María Eugenia Rodríguez Mateos, María José Martínez Bautista, Encarnación Benítez Rodríguez y José Manuel Baena-Cañada
- 391 Patrones de prescripción de antimicrobianos en pacientes españoles con fibrosis quística: resultados de un estudio multicéntrico nacional**
Juan de Dios Caballero, Rosa Girón, Rosa del Campo, Concepción Prados, María-Isabel Barrio, Antonio Salcedo, Rafael Cantón y the GEIFQ (Grupo Español para el Estudio de la Colonización/Infección Broncopulmonar en Fibrosis Quística)

Artículo de opinión

- 401 El porqué de un código de ética farmacéutica: Código Español de Ética Farmacéutica**
Dolores Barreda Hernández, Ana Mulet Alberola, Diana González Bermejo y Enrique Soler Company

Revisión

- 410 Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?**
Almudena Maestro Nombela, María José Almodóvar Carretón, Virginia Saavedra Quirós, Carlos Barreda Velázquez y Lucía Jamart Sánchez

Cartas al director

- 423 Crisis Addisoniana desencadenada por tacrolimus y trimetoprima en paciente con insuficiencia suprarrenal**
Elena García Lobato, Claudia García Lobato y Susana Martín Clavo
- 425 Tiosulfato sódico para el tratamiento de la calcifilaxia inducida por acenocumarol en un paciente sin enfermedad renal crónica**
Elena Mateos Egido, Attenya Álamo Medina, Ana Cristina Ródenas Gálvez, Marina Lombardero Pin y Alicia Díez Del Pino.
- 428 Rabdomiólisis asociada al tratamiento con telbivudina: a propósito de un caso**
Almudena Mancebo-González, María José Peñalver Jara, Laura Menéndez Naranjo y Ana Patricia Navarro Egea
- 431 Paciente joven diagnosticada de intoxicación por hidroxiclороquina**
Cristóbal Gallego Muñoz, Luis Olmos Gutiérrez, Nieves Guerrero Navarro y Elisa Parra Alonso
- 433 Hipoacusia asociada al tratamiento con paromomicina en un paciente con leishmaniasis visceral**
David Furones Araujo, Carmen Gallego Fernández y Rocío Asensi-Díez

Otros

- 435 61 Congreso de la SEFH. Los 5 mejores Casos Clínicos**
María Roch Santed, María Josep Cabañas Poy, Carme Cañete Ramirez, Aurora Fernandez Polo, Mireia Del Toro Riera y Susana Clemente Bautista
Sara Blanco Dorado, Anxo Fernandez Ferreiro, José María Giraldez Montero, Cristina Gonzalez-Anleo Lopez, Miguel González Barcia y María Jesús Lamas Díaz
Gemma Garrido Alejos, Beatriz Zurita Alonso, Daniel Cardona Pera, Joana Cardenete Ornaque, Edurne Fernández de Gamarra Martínez y María Antònia Mangues Bañalluy
Alberto Onteniente González, Rocío Vázquez Sánchez, Javier Sánchez-Rubio Ferrández y Teresa Molina García
Cristina González-Anleo López, María Teresa Rodríguez Jato, Sara Blanco Dorado, Enrique José Bandin Vilar y María Jesús Lamas Díaz



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. Teresa Bermejo Vicedo
*Jefe Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal. Madrid*
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas Torner
Corporación Sanitaria Parc Tauli-Sabadell
mgorgas@tauli.cat

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

Dña. Ana Lozano Blázquez

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria. Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- *Bases de datos bibliográficas:* CINHALL, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICYT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), Scopus.
- *Colecciones de revistas:* Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

Normas de publicación de la revista: http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp

 **Farmacia
HOSPITALARIA**

 **sefh**
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Dirección postal

Consejo editor
Revista Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
C/ Rafael de Riego, 38
28045 Madrid (España)

Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.
C/ Gandía, 1 - Local 9-A
28007 Madrid (España)

Contacto principal

Secretaría del consejo editor de Farmacia Hospitalaria
farmhosp@sefh.es

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

ISSN-L: 1130-6343



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 Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufrategui

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^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
*Jefe Servicio de Farmacia
Hospital Ramón y Cajal. Madrid*
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas Torner
Corporación Sanitaria Parc Tauli-Sabadell
mgorgas@tauli.cat

Comité editorial

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

Carlos Codina Jane
*Hospital Clinic.
Barcelona*
ccodina@clinic.ub.es

Olga Delgado Sánchez
*Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca*
Olga.delgado@ssib.es

Eva Delgado Silveira
*Hospital Ramón y Cajal.
Madrid*
eva.delgado@salud.madrid.org

Carlos Fernández Oropesa
*Farmacéutico de Atención Primaria
Área de Gestión Sanitaria Nordeste de Granada*
carlosf.oropesa@gmail.com

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Galdakao
olatzibarra@gmail.com

Eduardo López Briz
*Hospital Universitario y Politécnico la Fe.
Valencia*
lopez_edubri@gva.es

Luis Margusino Framiñan
Hospital A Coruña
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

M^a Estela Moreno Martínez
*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona*
mmorenomas@sanpau.cat

Juan Pablo Ordovás Baines
*Hospital Universitario Dr. Peset.
Valencia*
ordovas_jua@gva.es

M^a José Otero López
Hospital Universitario Salamanca
mjotero@telefonica.net

Bernardo Santos Ramos
*Unidad de Farmacia.
Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla*
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

Comité científico

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

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*

Jesus Rodriguez 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*

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

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

INFORMACIÓN PARA AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA

NUEVAS NORMAS DE PUBLICACIÓN 2017

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español y en inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa. Los artículos originales, originales breves y las revisiones recibidos en español serán traducidos al inglés y se publicarán en ambas lenguas.

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 la no aceptación 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. Deben respetarse los principios éticos referentes a la autoría de trabajos y conflicto de intereses.

Todos los manuscritos serán evaluados por el comité editorial de la Revista y se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares» por revisores expertos designados por los editores. El comité editorial remitirá a los autores el informe anónimo de los revisores. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los autores deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente, si procede, se realizará una segunda evaluación del trabajo antes de emitir la decisión final sobre aceptación o no del manuscrito. En caso de que el trabajo sea publicable, se confirmará la aceptación del mismo. 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. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los autores.

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 autores 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. 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, <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index>. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del Comité editorial o previa solicitud de los autores interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el Director de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional 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 lectores una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de las mismas características 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 acerca de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria.

Artículos especiales. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los autores. Pueden ser documentos de consenso, documentos elaborados por los grupos de trabajo de la SEFH o conjuntamente con otras sociedades científicas, guías clínicas, etc. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede serán enviados a revisores externos.

Casos clínicos. Trabajos 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. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al director. Se recogerán en esta sección:

- 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. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará al autor del mismo para que ejerza su derecho a réplica, si lo considera oportuno.
- 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.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto máximo	Tablas y figuras máximo	Referencias máximo	Número de autores máximo
Editoriales	---	1.500 palabras		15	2
Originales	Estructurado 250 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 150 palabras	1.500 palabras	2	15	4
Revisión	Estructurado 250 palabras	5.500 palabras	6	100	4
Especiales	250 palabras	5.500 palabras	6	30	6
Casos clínicos	---	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	---	600 palabras	1	5	4

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 letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, 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. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales 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 por 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 medicamentos 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://dare.uvbu.vu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas 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 las siguientes guías:

- Guía STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observacionales (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/>
- 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.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

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>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

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, tanto las sugeridas por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Constará de la siguiente información:

- Título del trabajo en español e inglés. Debe 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.
- Autores y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondientes. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los autores. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.
- Los autores deben definir su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.
- Autor responsable del manuscrito y dirección
- Autor para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.
- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).
- Carta de presentación: Dirigida al Director de Farmacia Hospitalaria, con la firma y DNI de todos los autores, en la que solicite la valoración del trabajo para su publicación en Farmacia Hospitalaria.
- La carta de presentación debe indicar:
 - El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.
 - Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo
 - La declaración explícita de 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 cuando el trabajo haya sido aceptado para publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para autores y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.
- 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, 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 Director 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 autor responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también lo cumpla, para no incurrir en fraude científico.

En aquellos trabajos de consenso, multicéntricos, en los que hayan participado un número de autores superior al límite establecido en la revista, se podrá considerar la autoría colectiva. En este caso, se incluirá el nombre de los seis primeros autores, seguido del nombre que represente al Grupo o Proyecto. Los seis primeros autores aparecerán publicados en la cabecera del artículo, el resto se relacionarán como anexo, indicando su contribución de autoría.

Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en el apartado “Cesión de derechos” incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío del trabajo, la declaración de que han leído y aprobado el manuscrito y que se cumplen los requisitos para la autoría. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

- **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:** Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). 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 interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los autores, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. El Director podrá requerir a los autores 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 y se cumplimentará en el apartado “Financiación y conflicto de intereses” incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen a los autores o la procedencia del trabajo.

- **Resumen:** En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés, con la única excepción de las editoriales, casos clínicos y las cartas al director, que en el caso de que lo incluyan, este también deberá ser en español e inglés (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) describir los mismos objetivos y resultados esenciales del artículo; 3) no incluir materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no utilizar abreviaturas.
- **Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director que pueden o no llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.
- Las palabras clave 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 lectores 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 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
 - Añadir un segundo párrafo (también de 100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.
- **Introducción:** Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar al lector en el estado actual del tema estudiado, 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 o su justificación.
- **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, intervenciones realizadas, 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.
 - Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes que finalizaron el estudio.
 - 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.
 - Debe mencionarse la autorización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica si procede. Además, se deben especificar de forma breve las normas éticas seguidas por los investigadores, al margen de la información que se facilite en el apartado "Responsabilidades éticas" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc
- **Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. 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. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de p). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. 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. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:
 - Los hallazgos más relevantes.
 - La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
 - El significado y la aplicación práctica de los resultados.
 - La opinión sobre el tema de los propios autores.
 - Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
 - Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
 - Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, estas deben derivarse exclusivamente del estudio.
 - En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura.
 - 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. 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.
- **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. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos ya que se publicaran siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.
 - 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 independiente de las tablas.
- **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. Se procurará el empleo de referencias recientes, además de aquellas consideradas relevantes en el tema abordado. 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 electrónico 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. Incluir el DOI siempre que se disponga de él.
 - Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la US National Library of Medicine, página Web de consulta <https://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.

A continuación, pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

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, Urbieta 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. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- 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. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés MA, Jiménez-Galán R, Calvo-Cidoncha 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-Diaz 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 y Tecnología Farmacéutica, 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 oficiales. 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, Iniesta C, Urbieta 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
 - Rentero L, Iniesta C, Urbieta 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

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, Genua 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

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/>

OBLIGACIONES DEL AUTOR

Responsabilidades éticas

Todos los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/> y en Farmacia Hospitalaria) y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos (disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual) http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités éticos de investigación clínica (CEIC) 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/>).

El autor es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo, como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. 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 éstas 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>

Obtención de permisos

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Vd. en la revista *Farm Hosp*. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Vd. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farm Hosp* en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web <http://www.sefh.es> con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar con Vd.



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 41. Número 3.
Mayo-Junio 2017

Originales

- 317 Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña
Raquel Aguilar-Salmerón, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez, Milagros García-Peláez, Antoni Broto-Sumalla, Lidia Martínez-Sánchez y Santiago Nogué-Xarau
- 334 Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos: estudio descriptivo de la calidad de la información 2010-2015
Pamela Alejandra Escalante-Saavedra, Gabriela Marques-Batista, Hellen Karoline Maniero, Rachel Bedatt-Silva y Dulce María Calvo-Barbado
- 346 Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+
Ramón Morillo-Verdugo, José Manuel Martínez-Sesmero, Alicia Lázaro-López, Javier Sánchez-Rubio, Herminia Navarro-Aznárez y Monike deMiguel-Cascón
- 357 Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias
Ángeles García-Martín, Charbel Maroun-Eid, Ainara Campino-Villegas, Belén Oliva-Manuel, Alicia Herrero-Ambrosio y Manuel Quintana-Díaz
- 371 Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española
Vicente Arocas Casañ, Belén Cabezuelo Escribano, Beatriz Garrido-Corro, Pablo de la Cruz Murie, M.^a José Blázquez Álvarez y M.^a Amelia de la Rubia Nieto
- 382 Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso
Cristina Arroyo Álvarez, Lourdes Rodríguez Pérez, María Eugenia Rodríguez Mateos, María José Martínez Bautista, Encarnación Benítez Rodríguez y José Manuel Baena-Cañada
- 391 Patrones de prescripción de antimicrobianos en pacientes españoles con fibrosis quística: resultados de un estudio multicéntrico nacional
Juan de Dios Caballero, Rosa Girón, Rosa del Campo, Concepción Prados, María-Isabel Barrio, Antonio Salcedo, Rafael Cantón y the GEIFQ (Grupo Español para el Estudio de la Colonización/Infección Broncopulmonar en Fibrosis Quística)

Artículo de opinión

- 401 El porqué de un código de ética farmacéutica: Código Español de Ética Farmacéutica
Dolores Barreda Hernández, Ana Mulet Alberola, Diana González Bermejo y Enrique Soler Company

Sumario (cont.)

Volumen 41. Número 3.
Mayo-Junio 2017

Revisión

- 410 Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?
Almudena Maestro Nombela, María José Almodóvar Carretón, Virginia Saavedra Quirós, Carlos Barreda Velázquez y Lucía Jamart Sánchez

Cartas al director

- 423 Crisis addisoniana desencadenada por tacrolimus y trimetoprima en paciente con insuficiencia suprarrenal
Elena García Lobato, Claudia García Lobato y Susana Martín Clavo
- 425 Tiosulfato sódico para el tratamiento de la calcifilaxia inducida por acenocumarol en un paciente sin enfermedad renal crónica
Elena Mateos Egiño, Attenya Álamo Medina, Ana Cristina Ródenas Gálvez, Marina Lombardero Pin y Alicia Díez Del Pino.
- 428 Rabdomiólisis asociada al tratamiento con telbivudina: a propósito de un caso
Almudena Mancebo-González, María José Peñalver Jara, Laura Menéndez Naranjo y Ana Patricia Navarro Egea
- 431 Paciente joven diagnosticada de intoxicación por hidroxiclороquina
Cristóbal Gallego Muñoz, Luis Olmos Gutiérrez, Nieves Guerrero Navarro y Elisa Parra Alonso
- 433 Hipoacusia asociada al tratamiento con paromomicina en un paciente con leishmaniasis visceral
David Furones Araujo, Carmen Gallego Fernández y Rocío Aveni-Díez

Otros

- 435 61 Congreso de la SEFH. Los 5 mejores Casos Clínicos
María Roch Santed, María Josep Cabañas Poy, Carme Cañete Ramirez, Aurora Fernandez Polo, Mireia Del Toro Riera y Susana Clemente Bautista
Sara Blanco Dorado, Anxo Fernandez Ferreiro, José María Giraldez Montero, Cristina Gonzalez-Anleo Lopez, Miguel González Barcia y María Jesús Lamas Díaz
Gemma Garrido Alejos, Beatriz Zurita Alonso, Daniel Cardona Pera, Joana Cardenete Ornaque, Edurne Fernández De Gamarra Martínez y María Antònia Mangles Bafalluy
Alberto Onteniente González, Rocío Vázquez Sánchez, Javier Sánchez-Rubio Ferrández y Teresa Molina García
Cristina González-Anleo López, María Teresa Rodríguez Jato, Sara Blanco Dorado, Enrique José Bandín Vilar y María Jesús Lamas Díaz



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 41. Number 3.
May-June 2017

Originals

- 317 Creation of a virtual antidotes network between pharmacy departments of catalan hospitals
Raquel Aguilar-Salmerón, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez, Milagros García-Peláez, Antoni Broto-Sumalla, Lidia Martínez-Sánchez and Santiago Nogué-Xarau
- 334 Brazilian Drug Information Centre: descriptive study on the quality of information 2010-2015
Pamela Alejandra Escalante-Saavedra, Gabriela Marques-Batista, Hellen Karoline Maniero, Rachel Bedatt-Silva and Dulce María Calvo-Barbado
- 346 Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients
Ramón Morillo-Verdugo, José Manuel Martínez-Sesmero, Alicia Lázaro-López, Javier Sánchez-Rubio, Herminia Navarro-Aznárez and Monike deMiguel-Cascón
- 357 Perception survey on the value of the hospital pharmacist at the emergency department
Ángeles García-Martín, Charbel Maroun-Eid, Ainara Campino-Villegas, Belén Oliva-Manuel, Alicia Herrero-Ambrosio and Manuel Quintana-Díaz
- 371 Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit
Vicente Arocas Casañ, Belén Cabezuelo Escribano, Beatriz Garrido-Corro, Pablo de la Cruz Murie, M.^a José Blázquez Álvarez and M.^a Amelia de la Rubia Nieto
- 382 Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study
Cristina Arroyo Álvarez, Lourdes Rodríguez Pérez, María Eugenia Rodríguez Mateos, María José Martínez Bautista, Encarnación Benítez Rodríguez and José Manuel Baena-Cañada
- 391 Antibiotic prescription patterns in Spanish cystic fibrosis patients: results from a national multicenter study
Juan de Dios Caballero, Rosa Girón, Rosa del Campo, Concepción Prados, María-Isabel Barrio, Antonio Salcedo, Rafael Cantón and the GEIFQ (Grupo Español para el Estudio de la Colonización/Infección Broncopulmonar en Fibrosis Quística)

Opinion article

- 401 The reason for having a code of pharmaceutical ethics: Spanish Pharmacists Code of Ethics
Dolores Barreda Hernández, Ana Mulet Alberola, Diana González Bermejo and Enrique Soler Company

Contents (cont.)

Volume 41. Number 3.
May-June 2017

Review

- 410 Mirabegron, a breakthrough in overactive bladder syndrome?
Almudena Maestro Nombela, María José Almodóvar Carretón, Virginia Saavedra Quirós, Carlos Barreda Velázquez and Lucía Jamart Sánchez

Letters to the editor

- 423 Addisonian crisis induced by tacrolimus and trimethoprim in patient with adrenal insufficiency
Elena García Lobato, Claudia García Lobato and Susana Martín Clavo
- 425 Sodium thiosulfate for the treatment of acenocumarol-induced calciphylaxis in a patient with preserved kidney function
Elena Mateos Egiño, Attenya Álamo Medina, Ana Cristina Ródenas Gálvez, Marina Lombardero Pin and Alicia Díez Del Pino.
- 428 Rhabdomyolysis associated with telbivudin therapy: report of a case
Almudena Mancebo-González, María José Peñalver Jara, Laura Menéndez Naranjo and Ana Patricia Navarro Egea
- 431 Young patient diagnosed with hydroxychloroquine intoxication
Cristóbal Gallego Muñoz, Luis Olmos Gutiérrez, Nieves Guerrero Navarro and Elisa Parra Alonso
- 433 Hearing loss associated with paromomycin treatment in a patient with visceral leishmaniasis
David Furones Araujo, Carmen Gallego Fernández and Rocío Asensi-Díez

Others

- 435 61 Congress of the SEFH. Top 5 Clinical Cases
María Roch Santed, María Josep Cabañas Poy, Carme Cañete Ramirez, Aurora Fernandez Polo, Mireia Del Toro Riera and Susana Clemente Bautista Sara Blanco Dorado, Anxo Fernandez Ferreiro, José María Giraldez Montero, Cristina Gonzalez-Anleo Lopez, Miguel González Barcia and María Jesús Lamas Díaz
Gemma Garrido Alejos, Beatriz Zurita Alonso, Daniel Cardona Pera, Joana Cardenete Ornaque, Edurne Fernández De Gamarra Martínez and María Antònia Manges Bafalluy
Alberto Onteniente González, Rocío Vázquez Sánchez, Javier Sánchez-Rubio Ferrández and Teresa Molina García
Cristina González-Anleo López, María Teresa Rodríguez Jato, Sara Blanco Dorado, Enrique José Bandín Vilar and María Jesús Lamas Díaz

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- : Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M,
 - : Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué- Xarau S. Creation of a virtual antidotes
 - : network between pharmacy departments of catalan hospitals.
 - : Farm Hosp. 2017;41(3):317-333.
- : Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M,
 - : Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué- Xarau S. Creación de una red virtual de
 - : antídotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña.
 - : Farm Hosp. 2017;41(3):317-333.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

Creation of a virtual antidotes network between pharmacy departments of catalan hospitals

Creación de una red virtual de antídotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña

Raquel Aguilar-Salmerón¹, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez², Milagros García-Peláez³, Antoni Broto-Sumalla⁴, Lidia Martínez-Sánchez⁵ and Santiago Nogué-Xarau⁶

¹Pharmacy Department, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona. ²Pharmacy Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ³Pharmacy Department, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí - Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell. ⁴Pharmacy Department, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa. ⁵Paediatric Emergency Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ⁶Secció de Toxicologia Clínica, Emergency Area, Hospital Clínic, Barcelona. "Emergencies, processes and conditions" Research Team, IDIBAPS, Barcelona. Spain.

Abstract

Objective: To design a virtual antidote network between hospitals that could help to locate on-line those hospitals that stocked those antidotes with the highest difficulty in terms of availability, and ensured that the medication was loaned in case of necessity.

Methods: The application was developed by four hospital pharmacists and two clinical toxicologists with the support of a Healthcare Informatics Consultant Company.

Results: The antidotes network in Catalonia, Spain, was launched in July 2015. It can be accessed through the platform: www.xarxaantidots.org. The application has an open area with overall information about the project and the option to ask toxicological questions of non-urgent nature. The private area is divided into four sections: 1) Antidotes: data of interest about the 15 antidotes included in the network and their recommended stock depending on the complexity of the hospital, 2) Antidote stock management: virtual formulary, 3) Loans: location of antidotes through the on-line map application Google Maps, and virtual loan request, and 4) Documentation: As of June, 2016, 40 public and private hospitals have joined the network, from all four provinces of Catalonia, which have accessed the private area 2.102 times, requested two loans of silibinin, one of hydroxocobalamin, three of antiophidic serum

Resumen

Objetivo: Diseñar una red virtual de antídotos entre hospitales que permitiese localizar, de forma *online*, en qué hospitales están ubicados los antídotos con mayor dificultad de disponibilidad y facilitase el préstamo de la medicación en caso de necesidad.

Método: La aplicación fue desarrollada por cuatro farmacéuticos de hospital, dos toxicólogos clínicos y el soporte de una empresa informática.

Resultados: La red de antídotos de Cataluña entró en funcionamiento en julio de 2015. Puede accederse a través de la plataforma: www.xarxaantidots.org. La aplicación consta de una zona abierta con información general del proyecto y la posibilidad de realizar consultas toxicológicas de carácter no urgente. La zona privada se divide en cuatro secciones: 1) Antídotos: datos de interés de los 15 antídotos en red y dotación recomendada en función de la complejidad del hospital, 2) Gestión del *stock* de antídotos: botiquines virtuales, 3) Préstamos: localización de antídotos mediante el servidor de aplicaciones de mapas en la web, *Google Maps*, y solicitud de préstamo virtual y 4) Documentación: Hasta junio de 2016 son 40 los hospitales públicos y privados de las cuatro provincias de Cataluña adheridos; se han registrado 2.102 accesos a la zona privada, solicitado dos préstamos de silibinina, uno de hidroxocobalamina,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raguilar.girona.ics@gencat.cat (Raquel Aguilar Salmerón).

Recibido el 9 de marzo de 2016; aceptado el 20 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10507



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

and three of botulism antitoxin. Thirteen toxicological consultations have been received.

Conclusions: The implementation of this network improves the communication between centers that manage poisoned patients, adapts and standardizes the stock of antidotes in hospitals, speeds up loans if necessary, and improves the quality of care for poisoned patients.

KEYWORDS

Antidotes; Poisonings; Virtual network; Toxicology.

Farm Hosp. 2017;41(3):317-333

Contribution to scientific literature

It is necessary to have an adequate availability of antidotes in those healthcare settings with Emergency Care, because sometimes their early administration might determine the prognosis of the poisoned patient. Hospital Pharmacy Units are responsible for ensuring the availability of antidotes in the hospital setting; however, this is a complex matter, because some factors can determine their availability, such as the frequency of a specific type of poisoning, the urgency of antidote administration, difficult acquisition, the high cost of some of them, and their short expiration period.

The attached manuscript presents the development and functioning of a computer tool that will be helpful for the pharmacists and physicians of different hospitals, in order to improve the availability of those antidotes with higher availability issues. This is an application that allows the fast location of those hospitals where a specific antidote is stocked, and to speed up its loan if necessary.

Though different international and national studies have suggested the creation of this type of application as a possible solution for the issue of antidotes availability, very few experiences have been published about this, and none of them as an initiative by the same hospitals managing the antidotes. The most similar publication in literature is the initiative by the Italian National Centre for Toxicological Information, which has information and control on the antidotes stocked in different places in the country.

Introduction

Acute poisoning and abuse drug overdoses represent 2-3% of the Emergencies managed at hospitals. Most of them are mild exposures that can be treated with symptomatic measures only. However, in some patients it might be necessary to administer an antidote in order to minimize morbimortality risks, and in these cases, treatment success will depend on the availability and sufficient quantity of the antidote required at the place of patient care.

tres de suero antiofídico y tres de suero antibotulínico. Se han recibido 13 consultas toxicológicas.

Conclusiones: La puesta en marcha de la red mejora la comunicación entre centros que atienden a pacientes intoxicados, adecua y homogeneiza la dotación de antidotos de los hospitales, agiliza los préstamos en caso necesario y aumenta la calidad de la atención a los pacientes intoxicados.

PALABRAS CLAVE

Antídotos; Intoxicaciones; Red virtual; Toxicología.

Farm Hosp. 2017;41(3):317-333

Numerous national and international publications have stated that the required antidotes are quite often not available in those hospitals managing poisoning. The first studies on antidote availability date from the 90s. The Dart *et al.* group had already reported in 1996¹ the insufficient stock of eight antidotes in the Pharmacy Units from 137 hospitals in Colorado, Montana and Nevada. Also in Spain, an article published in 1998 by Nogué *et al.*² stated the lack of homogeneity in terms of antidote availability, and in 2006, Aguilar *et al.*³ showed that Catalan hospitals did not stock all those antidotes required in order to treat any poisoning, and that these deficiencies were both qualitative and quantitative, and affected hospitals of all levels of care.

The availability of antidotes in the different settings of care is a complex matter. Some factors can determine their availability at the points of care, such as the frequency of presentation of a specific type of poisoning in a geographical area, the urgency for antidote administration, the difficulties for its acquisition, the high cost of some of them, and their short expiration period. Hospital Pharmacy Departments are responsible for the acquisition and custody of antidotes, as well as for ensuring their availability when required. However, there are no rules regarding which antidotes must be included in hospital formularies, and in which quantity; therefore, their stock will depend on the involvement by physicians and pharmacists in each centre⁴.

In this context, the Antidote Work Team from the *Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC)* was created in 2013, formed by four pharmacists from hospitals in Catalonia with different levels of complexity, and two clinical toxicologists with wide experience in acute poisoning, both in adult and paediatric patients. The main objective of this team was to establish updated recommendations about the antidotes that should be stocked in hospitals, and in which quantity, according to the level of care complexity; as well as to review and update the toxicological indications for each one, and the recommendations with the highest level of consensus about dosing for adults and children⁵. The team was aware of the difficulties in order to implement these recommendations in hospitals, taking into account

the cost represented by keeping the adequate stock of some antidotes. For this reason, it was decided to design a virtual network of antidotes between hospitals, that allowed to locate on-line those hospitals that stocked those antidotes with the highest difficulty in terms of availability, and at the same time ensured that the medication was loaned in case of necessity. Therefore, the Pharmacy Departments could hold a minimum stock in order to cover the first hours of treatment for poisoned patients, and it would be possible to complete treatment by requesting a loan of the antidote from a nearby hospital. This network has been functioning since July, 2015, and this article describes its functioning and initial outcomes.

Material and methods

A computer application was developed with the assistance of a company with experience in the development of computer tools and web-pages associated with the healthcare setting. For this development, there was funding by the SCFC. The four starting points for developing the network of antidotes were the selection of the antidotes to be included, the hospitals involved, the control of the stock of antidotes, and loan management.

Antidotes

Initially, the work team conducted a bibliographic review of the scientific evidence on the use of antidotes for treatment of poisoning. A final list was prepared, including 34 medications recommended to be available in any high-technology hospital, as well as in regional hospitals of reference; it would be desirable that 22 of these medications were available in any hospital, regardless of their level of care. There was also a calculation of the quantity that would be advisable to have of each one, based on the complexity of each hospital.

Based on this initial list, there was a selection of those drugs that would become part of the antidote network, giving priority to factors such as low use, high cost, and/or difficulties in availability. Said difficulties could arise because these were foreign medications, magistral formulations, or because the required doses to cover the treatment for the toxicological indication were much higher than the rest of usual indications, and therefore, the quantity available in hospitals was not enough. Those antidotes that presented more frequent deficiencies in the studies published on availability were also identified. The final result was the selection of 15 antidotes to be included in the network: anti-digoxin antibodies, methylene blue, deferoxamine, dimercaprol, edetate calcium disodium, ethanol, physostigmine, fomepizole, glucagon, hydroxocobalamin, pyridoxine, pralidoxime, silibinin, antitubulinum serum, and antiophidic serum.

Hospitals involved

The creation of the Antidotes Network was informed to all Catalan Hospital Pharmacy Departments, in order to create awareness about the project, and to request the involvement by all public and private Catalan hospitals. An application form for joining the network was attached, requiring the incorporation of a pharmacist of contact ("*farmatox*") and a physician from the Emergency Unit of referral ("*urgetox*"). Data from the Pharmacy Department and Emergency Unit were also requested, as well as the address of the centre and the GPS latitude and longitude coordinates, if known.

Control of the antidote stock and management of loans

An application was designed that allowed to create virtual formularies of those antidotes included in the network, so that each hospital involved could record the entry and exit movements of the antidotes, and therefore ensure that the stock was the real one at any time. In case of loan request, the application also created the relevant movements, and generated an email to the requesting hospital as a notification.

In order to facilitate a fast and easy location of the antidotes available in the hospitals included in the network, a system of search by medication or hospital was designed, using the on-line map applications *Google Maps* and *Google Earth*.

Results

The Antidote Network in Catalonia started functioning on July, 2015. It can be accessed through this on-line platform: www.xarxaantidots.org. This application features an area open to all internet users, with general information about the project, the centres included, documents prepared by the team, links of interest, and the option to conduct non-urgent toxicological consultations to the team experts. Thirteen queries had been received until June, 2016, and these were relative to the specific treatment of some poisoning, the review of the contents of antidote formularies, and information on the availability and problems with antidote supply.

The private area of the application can be accessed by all hospitals that have voluntarily joined the antidote network, with a username and a password. Four profiles were created for each participant hospital: "*farmatox*", "*urgetox*", a general Pharmacy user, and one for the ER, which allow to access the application when the first ones are not working. All profiles allow to locate antidotes and request loans, but only the "*farmatox*" can record the entry and exit movements of medications in the application, in order to keep the stock updated. A licence was also created to access the Toxicological Information System from the National Institute of Toxi-

Table 1. Catalan hospitals included in the Antidote Network

Province	Name of the Hospital	City	Type of hospital	Number of emergencies managed (year 2015)*
Barcelona	Hospital Municipal de Badalona	Badalona	public	51,165
	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona	public	130,679
	SCIAS - Hospital de Barcelona	Barcelona	private	N/A
	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona	public	105,234
	Hospital Universitari Vall d'Hebron	Barcelona	public	186,618
	Clínica del Pilar	Barcelona	private	N/A
	Hospital del Mar	Barcelona	public	118,732
	Clínica Mutua Midat Cyclops	Barcelona	private	N/A
	Hospital Universitari Sagrat Cor	Barcelona	public	17,821
	Centro Médico Teknon	Barcelona	private	N/A
	Hospital Universitari Quiron Dexeus	Barcelona	private	N/A
	Hospital Sant Joan de Déu - Barcelona	Esplugues de Llobregat	public	105,071
	Hospital General de Granollers	Granollers	public	98,660
	ConSORCI Sanitari de l'Anoia	Igualada	public	55,915
	Hospital de Mataró	Mataró	public	95,827
	Hospital de Mollet	Mollet del Vallés	public	69,369
	Corporació Parc Taulí	Sabadell	public	122,752
	Parc Sanitari Sant Joan de Déu	Sant Boi de Llobregat	public	86,100
	Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi	Sant Joan Despí	public	63,791
	ConSORCI Sanitari Garraf. Hospital Sant Camil	Sant Pere de Ribes	public	43,314
	Fundació Hospital de l'Esperit Sant	Santa Coloma de Gramenet	public	58,610
	ConSORCI Sanitari de Terrassa	Terrassa	public	104,339
	Hospital Mutua de Terrassa	Terrassa	public	126,664
	Hospital General de Vic	Vic	public	22,252
	Hospital de Viladecans	Viladecans	public	40,526
	Hospital Comarcal de l'Alt Penedés	Vilafranca del Penedés	public	60,511
	Hospital General de Catalunya	Sant Cugat del Vallés	private	N/A
Hospital dels Nens	Barcelona	private	N/A	
Girona	Clínica Salus Infirmerum	Banyoles	private	11,030
	Hospital Comarcal de Blanes	Blanes	public	42,866
	Hospital Sant Jaume de Calella	Calella	public	42,866
	Hospital de Campdevànol	Campdevànol	public	11,034
	Hospital de Figueres	Figueres	public	63,232
	Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta	Girona	public	63,358
	Clínica Girona	Girona	private	68
	Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa	Olot	public	29,989
	Hospital de Palamós	Palamós	public	56,799
	Hospital Santa Caterina	Salt	public	44,194
Lleida	Hospital Universitari Arnau de Vilanova	Lleida	public	85,539
Tarragona	Hospital Universitari Joan XXIII	Tarragona	public	188,207

N/A= Data Not Available.

* Data provided by the *Departament de Salut* of Catalonia.

cology and Forensic Science and the Spanish Foundation of Clinical Toxicology, by express request of these organizations, and in order to facilitate their job in terms of resolution of queries.

By June, 2016, there are 40 public and private hospitals from the four provinces in Catalonia that have joined the Antidote Network (Table 1).

The private area is divided into four sections. The Antidote Section contains information about the antidotes, that can be consulted on-line. This is a dynamic list, maintained by the members of the group, that collects data about the toxicological indications, dosing with the highest consensus both for adults and children, formulations available, observations about the administration, stability, adverse reactions, and other considerations to be taken into account, as well as the quantities recommended to be stocked according to the complexity of each hospital (Figure 1).

The section for Antidote Stock Management collects the quantity available of the antidotes in the network stocked in each hospital. The application allows the "farmatox" to enter any entry and exit movements. Each entry must include: medication, number of units, lot, expiration date, and type of movement. For the latter, two types of entry movements have been defined (purchase of medication and return of the loan to other hospital), and three types of exit movements (own use, expiration, and loan) (Figure 2).

The pharmacist responsible in each hospital must conduct manually all movements for stock maintenance

(loan movements as well as for own use). In order to facilitate this stock maintenance, the application allows printing a document with the units entered from each lot, and the expiration date for each one. Those units expired will appear highlighted in red.

The application allows to conduct the search of antidotes by medication or by hospital, in the section of the map showing the information of all hospitals included in the network. When the search is conducted by hospital, the following data can be consulted in the map: names of the "farmatox" and "urgetox", address, telephone number, e-mail, fax, and working hours of the Pharmacy Department and telephone number of the Emergency Unit. All antidotes available in the centre are also displayed, with their number of units and the next expiration date (Figure 3). When conducting the search by antidote, all hospitals where it is available will be displayed, as well as the number of units available, and the next expiration date (Figure 4).

Once the centre for requesting the antidote has been located, the application allows the generation of a loan. In order to do this, the requesting hospital must select the medication requested, its quantity and to which hospital, from the Loan Section. Once this is completed, the application will automatically send an e-mail to the "farmatox", the "urgetox", and the general e-mail address of the Pharmacy Unit receiving the request. However, it is recommended to make a phone call in order to ensure the request has been received. A document is also generated in the fax format typically used to request loans

Figure 1. Example of the information available in the application for each antidote.

Figure 2. Management of the antidote stock movements.

between Hospital Pharmacy Units (Figure 5). When the application is accessed, the hospital receiving the request will see that there is a pending application for loan. They can reject it, accept to loan the total number of units requested, or modify the number of units they

can loan. Once accepted, the application will generate the relevant use.

Finally, the Documentation Section contains all materials that the team prepares about use and availability of antidotes. The documents incorporated include two

Figure 3. Search of antidotes by hospital in the network.

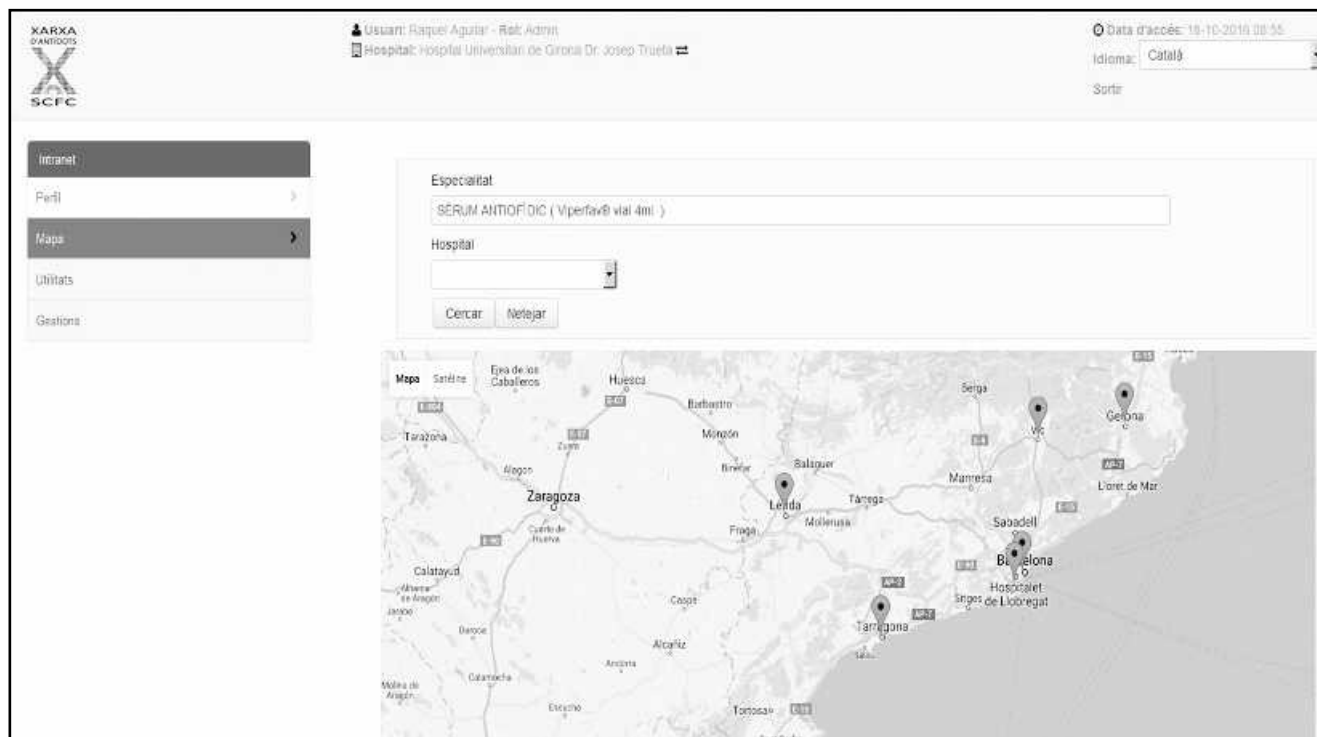


Figure 4. Search by antidotes among the hospitals in the network.

guidelines (one for the “farmatox” and another for the “urgetox”), explaining the network functioning in detail and through graphs.

During the first year since the network was implemented, the private area has been accessed 2,102

times, and nine loans between hospitals have been conducted. In two cases, these were due to poisoning by *Amanita phalloides* affecting various members of the same family, where the hospitals only had silibinin available for the first hours of treatment, and therefo-



Figure 5. Example of application for loan through the application.

re requested a loan to another hospital. In both cases, the poisoning occurred in the province of Girona; in the first case, the regional hospital requested six vials of silibinin to the hospital of referral in the province, and in the second case, this latter hospital requested eight vials to a high-technology hospital in Barcelona. The third case was about several patients intoxicated by the smoke of a home fire; the regional hospital from the province of Barcelona that managed the patients requested the loan of a vial of hydroxocobalamin to a nearby regional hospital included in the network. The fourth case was a Grade II poisoning by snake bite in an 11-year-old boy. The patient was administered one vial of antiophidic serum at the hospital, and another vial was requested as a loan to a nearby hospital, in case a new dose was required; fortunately, this was not necessary. Two more loans of antiophidic serum were requested by a high-technology hospital in Barcelona to hospitals of referral in the province. The last case was a botulinum poisoning that affected eight persons: all the antitoxin serum units available in Catalonia had to be set in motion (three loans).

Discussion

It is necessary to guarantee an adequate stock of antidotes in those hospitals managing poisoned patients; however, this is not always easy. The administration of anti-digoxin antibodies, for example, can save the life of a patient with severe digoxin poisoning, but numerous studies have stated that not all hospitals stock this antidote, or a sufficient quantity of it. There are various reasons for this lack of availability: it is an expensive antidote, indicated for a non-frequent severe situation, with a relatively short expiration period, and up to 20 vials could be necessary to treat an adult patient. In such cases, the antidote network is an efficient tool to ensure availability and to reduce the stock necessary in hospitals. On a recent review of the recommendations for availability⁵, the antidote group established a stock of only 10 vials of anti-digoxin antibodies in high-technology hospitals and of reference at province level, based on the recommendation for initial administration of 50% of the estimated dose of antibodies, followed by response assessment after two hours, in order to decide whether the administration of the rest of the dose is necessary or not⁶. By including this antidote in the network, the Pharmacy Unit initiating treatment would have some leeway to obtain the rest of the treatment from a nearby hospital, thus guaranteeing treatment and reducing by half the expenses for maintaining a stock of this medication at hospital.

To create a database with the updated antidote stocks accessible to all hospitals managing hospital emergencies is not a new idea. The New Zealand hospitals already suggested its creation as a solution for the deficiencies

found^{7,8}. Along the same line, the *Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica*⁹ created the *Banca Dati Nazionale degli Antidoti (BaNdA)*, based on a study of antidote availability at the Italian Emergency Units. This is an on-line platform that allows to find updated data about the qualitative and quantitative availability of antidotes in all hospital units involved, to search for a specific antidote by city or region, and to access all contact details required in order to request a loan. Within the first five years after its implementation, 20 different antidotes were requested¹⁰. Also through the initiative of French Antitoxic Centres, the *Banque de Sérums Antivenimeux (BSA)* was created, which collects eight antiophidic serums for the treatment of poisoning by approximately 30 of the 160 species of venomous snakes registered¹¹.

The case of the Antidote Network of Catalonia is the first experience based on the initiative from the same pharmacists and physicians at the hospitals managing poisoned patients. The number of antidotes included is much lower than in the BaNdA, and it has been restricted to those antidotes with higher difficulties in terms of availability, with the objective of simplifying their management and encouraging the participation of hospitals. One of the limitations of the Antidote Network is that it is not possible to connect it to the hospital systems for electronic prescription or stock management; therefore, the success of this project will depend on the direct involvement by the "farmatox" in terms of updating their stock movements.

The list of antidotes included in the network will change according to the needs of its hospitals, any epidemiological changes in poisoning, the launch of new antidotes, and problems for supply of others. In fact, antidotes initially included, such as methylene blue and pyridoxine, are no longer part of the network as of June 2016, because an adequate availability in hospitals has been observed, and these will be replaced by others such as glucarpidase or idarucizumab.

Other antidotes that might be included in the Antidote Network are antiophidic serums for bites by exotic venomous snake bites. The presence of this type of snakes in people's homes, zoos or travelling exhibitions has become a reality in Spain and other European Union countries, as well as the severe accidents generated, and the need for antivenom agents of difficult availability. The Antidote Network can help to solve this problem.

The problems of drug shortages, frequent during the past months, can have consequences on the efficacy, safety or cost of treatments, and affect drugs from different classes. Some antidotes have been affected by failures in the production and supply chain^{12,13}. The impact of drug shortage can vary according to the availability of other alternative options and the duration of the supply problem. One of the drugs included in the

Antidote Network is fomepizole, which has presented supply problems since 2010. In cases like this, as well as for drugs with difficult acquisition (for example, antidotes that must be imported as foreign medications), the network can play an important role and facilitate access. In fact, in a positioning document on the impact of the problems of antidote shortage published by the *American College of Medical Toxicology* and the *American Academy of Clinical Toxicology*¹², it is recommended to implement regional strategies to facilitate loans and improve antidote availability.

The establishment of an antidote network can allow to improve the communication between centres managing poisoned patients, as well as to adapt and standardize the antidote resources in different centres, and to speed up loans if necessary. Ultimately, it can improve the quality of care for poisoned patients.

Release of Rights

The authors hereby transfer to the FARMACIA HOSPITALARIA journal all exclusive rights to edit, publish, reproduce, distribute copies, prepare derived articles on paper, electronic or multimedia format, and to include the articles in national and international indexes or databases.

Statement of Authorship

The authors of the article are the members of the Antidote Work Team from the *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* (SCFC), formed by four pharmacists from hospitals in Catalonia with different levels of complexity, and two clinical toxicologists. All authors have participated actively in the concept and design of the project, and in writing and reviewing the article, as well as in the approval of its final version for publication.

Funding

The development of the computer application has been funded by the *Societat Catalana de Farmàcia Clínica*.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

La adecuada disponibilidad de los antídotos en los ámbitos sanitarios que disponen de asistencia urgente es necesaria ya que, en ocasiones, su administración precoz puede condicionar el pronóstico del paciente intoxicado. Los servicios de farmacia hospitalarios son responsables de garantizar la disponibilidad de los antídotos en el ámbito hospitalario, sin embargo, es un tema complejo

Acknowledgements

To the Societat Catalana de Farmàcia Clínica and all "farmatox" and "urgetox" who are part of the Catalan Antidote Network.

Conflict of Interests

No conflict of interests.

References

1. Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Lowenstein SR. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. *JAMA* 1996;276:1508-10.
2. Nogué S, Munné P, Soy D, Millà J. Disponibilidad, utilidad y coste de los antídotos en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:609-13.
3. Aguilar R, Soy D, Nogué S. Disponibilidad de antídotos en los ámbitos sanitarios de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(20):770-3.
4. García-Martín A y Torres Santos-Olmos R. Antídotos: guía de utilización y stock mínimo en el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2012;36:292-298.
5. Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla T, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Pelaez M y Nogue-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antídotos en los hospitales según el nivel de complejidad asistencial. *Emergencias* 2016;28:45-54.
6. Nogué S, Cino J, Civeira E, Puigurriquer J, Burillo-Putze G, Dueñas A y col. Tratamiento de la intoxicación digitalica. Bases para el uso de los anticuerpos antidigital. *Emergencias* 2012; 24:462-475.
7. Schep LJ, Slaughter RJ. Availability and quantity of antidotes in New Zealand. *N Z Med J*. 2015;128:1175-8716.
8. Fountain JS, Sly B, Holt A, MacDonell S. Availability of antidotes, antivenoms, and antitoxins in New Zealand hospital pharmacies. *N Z Med J*. 2015;128:23-33.
9. Locatelli C, Petrolini V, Lonati D, Butera R, Bove A, Mela L, et al. Antidotes availability in Emergency Departments of the Italian National Health System and development of a national data-bank on antidotes. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42(3):298-309.
10. Buscaglia E, Mazzone M, Lonati D, Giampreti A, Vecchio S, Petrolini VM, et al. Antidotes supply in emergency from Pavia Poison Control Centre. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:361.
11. Boels D, De Haro L, Harry P. Le banque de sérums antivenimeux (BSA). *Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique*. 2012 (citado 27/02/2016). Disponible en: <http://www.toxicologie-clinique.org/infotox38.pdf>.
12. Mazer-Amirshahi M, Hawley KL, Zocchi M, Fox E, Pines JM, Nelson LS. Drug shortages: Implications for medical toxicology. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53 (6): 519-24
13. American College of Medical Toxicology. Antidote Shortages in the USA: Impact and Response. *J. Med. Toxicol.* (2015) 11(1):144-146.

ya que factores como la frecuencia de una determinada intoxicación, la urgencia de administración del antídoto, las dificultades de adquisición, el elevado coste de algunos de ellos y su corto período de validez puede condicionar su presencia.

El manuscrito adjunto presenta el desarrollo y funcionamiento de una herramienta informática de ayuda, a farmacéuticos y médicos de los diferentes hospitales, para mejorar la disponibilidad de los antídotos con ma-

yores problemas de disponibilidad. Se trata de un aplicativo que permite localizar de forma rápida en qué hospitales está ubicado un determinado antídoto y agilizar el préstamo si fuese necesario.

Aunque diferentes estudios internacionales y nacionales proponen la creación de un aplicativo de este tipo como una posible solución a los problemas de disponibilidad de antídotos, hay muy pocas experiencias publicadas al respecto y ninguna como iniciativa de los propios hospitales que gestionan los antídotos. Lo más parecido que existe en la literatura es la iniciativa del centro nacional de información toxicológica de Italia quien conoce y controla la dotación de antídotos en los distintos puntos del país.

Introducción

Las intoxicaciones agudas y las sobredosis por drogas de abuso representan el 2-3% de las urgencias que se atienden en los hospitales. La mayor parte de ellas son exposiciones leves que pueden ser tratadas únicamente con medidas sintomáticas. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesaria la administración de un antídoto para minimizar los riesgos de morbilidad y mortalidad y, en estos casos, el éxito del tratamiento dependerá de que el antídoto necesario esté disponible en el lugar de atención y en cantidad suficiente.

Numerosas publicaciones nacionales e internacionales han puesto de manifiesto que los hospitales que atienden intoxicaciones no disponen, con relativa frecuencia, de los antídotos necesarios. Los primeros estudios sobre disponibilidad de antídotos se remontan a la década de 1990. El grupo de Dart *et al.* en 1996¹ ya denunciaba el insuficiente *stock* de ocho antídotos en los servicios de farmacia de 137 hospitales de Colorado, Montana y Nevada. También en España, un trabajo publicado en 1998 por Nogué *et al.*² ponía de manifiesto la falta de homogeneidad en cuanto a disponibilidad de los antídotos y en el año 2006 Aguilar *et al.*³ mostraron que los hospitales catalanes no disponían de todos los antídotos necesarios para tratar cualquier intoxicación y que estas deficiencias eran tanto cualitativas como cuantitativas y afectaban a hospitales de cualquier nivel asistencial.

La disponibilidad de antídotos en los diferentes ámbitos asistenciales es un tema complejo. Factores como la frecuencia de presentación de una intoxicación en una zona geográfica, la urgencia en la administración del antídoto, las dificultades de adquisición, el elevado coste de algunos de ellos y su corto período de validez, pueden condicionar su presencia en los puntos de asistencia. Los servicios de farmacia hospitalaria son los responsables de la adquisición y custodia de los antídotos, así como de garantizar la disponibilidad de los mismos cuando sean requeridos. Sin embargo, no existe una normativa que regule cuáles son los antídotos que han de estar presentes en los botiquines de los hospitales y en qué cantidad y,

por tanto, la dotación dependerá de la implicación de los médicos y farmacéuticos de cada centro⁴.

En este contexto, en el año 2013 se creó el grupo de trabajo de antídotos de la *Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC)*, formado por cuatro farmacéuticos de hospitales de Cataluña de diferente complejidad y dos toxicólogos clínicos con amplia experiencia en intoxicaciones agudas, tanto de adultos como pediátricas. El principal objetivo del grupo fue establecer unas recomendaciones actualizadas sobre los antídotos que deberían estar presentes en los hospitales y en qué cantidad, en función del nivel de complejidad asistencial, así como revisar y actualizar las indicaciones toxicológicas de cada uno y las recomendaciones más consensuadas de posología tanto en adultos como niños⁵. El grupo fue consciente de las dificultades para aplicar las recomendaciones en los hospitales teniendo en cuenta el coste que representa el mantenimiento de un *stock* adecuado de algunos antídotos. Por este motivo se planteó el diseño de una red virtual de antídotos entre hospitales que permitiese localizar, de forma *on-line*, en qué hospitales están ubicados los antídotos con mayor dificultad de disponibilidad y que, al mismo tiempo, facilitase el préstamo de la medicación en caso de necesidad. De este modo, los servicios de farmacia podrían disponer de un *stock* mínimo para cubrir las primeras horas del tratamiento del intoxicado, teniendo la posibilidad de poder completar el tratamiento solicitando un préstamo a un hospital cercano. Esta red está operativa desde el mes de julio de 2015 y en este trabajo se describe el funcionamiento de la misma y los primeros resultados.

Material y métodos

Se desarrolló un aplicativo informático con la ayuda de una empresa con experiencia en el desarrollo de herramientas informáticas y páginas web relacionadas con el entorno sanitario. Para este desarrollo se obtuvo financiación por parte de la SCFC. Los cuatro puntos de partida para el desarrollo de la red de antídotos fueron la selección de antídotos a incluir, los hospitales participantes, el control de *stock* de los antídotos y la gestión de los préstamos.

Antídotos

Inicialmente el grupo de trabajo realizó una revisión bibliográfica de la evidencia científica sobre la utilización de antídotos en el tratamiento de las intoxicaciones. Se estableció un listado final que incluía 34 medicamentos cuya disponibilidad se recomienda para todo hospital de alta tecnología y de referencia a nivel de provincia, 22 de los cuales sería deseable que estuviesen disponibles en cualquier hospital, independientemente del nivel asistencial. De cada uno de ellos se calculó la cantidad de la que sería recomendable disponer, en función de la complejidad del hospital.

A partir de este listado inicial, se seleccionaron aquellos que formarían parte de la red de antidotos priorizando factores como la baja utilización, el coste elevado y/o las dificultades de disponibilidad. Dichas dificultades podrían ser debidas a que se tratase de medicamentos extranjeros, fórmulas magistrales o que las dosis necesarias para cubrir el tratamiento de la indicación toxicológica fuesen muy superiores al resto de indicaciones habituales y, por lo tanto, la cantidad disponible en los hospitales no fuese suficiente. Se identificaron también los antidotos que con mayor frecuencia presentaron déficits en los estudios de disponibilidad publicados. El resultado final fue la selección de 15 antidotos para estar en red: anticuerpos antidigoxina, azul de metileno, deferoxamina, dimercaprol, edetato cálcico disódico, etanol, fisostigmina, fomepizol, glucagón, hidroxocobalamina, piridoxina, pralidoxima, silibinina, suero antitibulínico y suero antiofidico.

Hospitales participantes

Se difundió la creación de la red de antidotos entre los servicios de farmacia hospitalaria catalanes, para dar a conocer el proyecto y para solicitar la participación de todos los hospitales catalanes públicos y privados. Se adjuntó un formulario de solicitud de adhesión a la red en el que se requería incorporar a un farmacéutico de contacto ("farmatox") y a un médico del servicio de urgencias referente ("urgetox"). También se solicitaban datos del servicio de farmacia y de urgencias, la dirección del centro y las coordenadas GPS de latitud y longitud si eran conocidas.

Control de stock de los antidotos y gestión de los préstamos

Se diseñó un aplicativo que permitiese la creación de botiquines virtuales de los antidotos incluidos en la red, de modo que cada hospital participante pudiese registrar los movimientos de entrada y salida de los antidotos y garantizar que el stock fuese el real en cada momento. En caso de solicitud de préstamo, el aplicativo también creaba los movimientos correspondientes y generaba un correo electrónico al hospital solicitante a modo de aviso.

Para facilitar la localización de los antidotos disponibles en los hospitales adheridos a la red de forma rápida y sencilla, se diseñó un sistema de búsqueda por medicamento o por hospital utilizando el servidor de aplicaciones de mapas en la web, *Google Maps* y *Google Earth*.

Resultados

La red de antidotos de Cataluña entró en funcionamiento en julio de 2015. Puede accederse a la misma a través de la plataforma on-line: www.xarxaantidots.org.

Esta aplicación consta de una zona abierta a todos los usuarios de internet con información general del proyecto, los centros adheridos, documentos elaborados por el grupo, enlaces de interés y la posibilidad de realizar consultas toxicológicas de carácter no urgente a los expertos del grupo. Hasta junio de 2016 se han recibido trece consultas y han sido relativas al tratamiento específico de alguna intoxicación, a la revisión de la composición de los botiquines de antidotos y sobre información de disponibilidad y de problemas de suministro de antidotos.

A la zona privada de la aplicación pueden acceder todos los hospitales que voluntariamente se han adherido a la red de antidotos mediante usuario y contraseña. Para cada hospital participante se crearon cuatro perfiles: "farmatox", "urgetox", un usuario genérico de farmacia y uno de urgencias que permiten acceder al aplicativo cuando los primeros no estén trabajando. Todos los perfiles permiten localizar antidotos y solicitar préstamos, pero únicamente el "farmatox" puede realizar los movimientos de entrada y de salida de medicación en el aplicativo para mantener actualizado el stock. También se creó un permiso de acceso al Servicio de Información Toxicológica del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses y a la Fundación Española de Toxicología Clínica, por petición expresa de estas entidades y para facilitar su labor en la resolución de consultas.

A fecha de junio de 2016 son 40 los hospitales públicos y privados de las cuatro provincias de Cataluña que se han adherido a la red de antidotos (Tabla 1).

La zona privada se divide en cuatro secciones. En el apartado de antidotos se puede consultar información relativa a los antidotos en red. Se trata de un listado dinámico, mantenido por los miembros del grupo, que recoge datos referentes a las indicaciones toxicológicas, posología más consensuada tanto en adultos como en niños, presentaciones disponibles, observaciones relativas a la administración, estabilidad, reacciones adversas y otras consideraciones a tener en cuenta, así como las cantidades recomendadas de disponibilidad en función de la complejidad del hospital (Figura 1).

En la sección de gestión del stock de antidotos se recoge la cantidad disponible de los antidotos en red disponibles en cada hospital. El aplicativo permite que el "farmatox" registre los movimientos de entrada y salida. En cada registro se debe cumplimentar: medicamento, número de unidades, lote, caducidad y tipo de movimiento. Para este último, se definieron dos tipos de movimientos de entrada (compra de medicación y retorno del préstamo realizado a otro hospital) y tres de salida (consumo propio, caducidad y préstamo) (Figura 2).

El farmacéutico responsable de cada hospital es quien debe realizar manualmente los movimientos de mantenimiento del stock (tanto movimientos de préstamo como de consumo propio). Para facilitar el control del inventario, el aplicativo permite imprimir un documento

Tabla 1. Hospitales catalanes adheridos a la red de antidotos

Provincia	Nombre hospital	Ciudad	Carácter hospital	Nº urgencias asistidas (año 2015)*
Barcelona	Hospital Municipal de Badalona	Badalona	público	51.165
	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona	público	130.679
	SCIAS - Hospital de Barcelona	Barcelona	privado	ND
	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona	público	105.234
	Hospital Universitari Vall d'Hebron	Barcelona	público	186.618
	Clínica del Pilar	Barcelona	privado	ND
	Hospital del Mar	Barcelona	público	118.732
	Clínica Mutua Midat Cyclops	Barcelona	privado	ND
	Hospital Universitari Sagrat Cor	Barcelona	público	17.821
	Centro Médico Teknon	Barcelona	privado	ND
	Hospital Universitari Quiron Dexeus	Barcelona	privado	ND
	Hospital Sant Joan de Déu - Barcelona	Esplugues de Llobregat	público	105.071
	Hospital General de Granollers	Granollers	público	98.660
	ConSORCI Sanitari de l'Anoia	Igualada	público	55.915
	Hospital de Mataró	Mataró	público	95.827
	Hospital de Mollet	Mollet del Vallés	público	69.369
	Corporació Parc Taulí	Sabadell	público	122.752
	Parc Sanitari Sant Joan de Déu	Sant Boi de Llobregat	público	86.100
	Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi	Sant Joan Despí	público	63.791
	ConSORCI Sanitari Garraf. Hospital Sant Camil	Sant Pere de Ribes	público	43.314
	Fundació Hospital de l'Esperit Sant	Santa Coloma de Gramenet	público	58.610
	ConSORCI Sanitari de Terrassa	Terrassa	público	104.339
	Hospital Mutua de Terrassa	Terrassa	público	126.664
	Hospital General de Vic	Vic	público	22.252
	Hospital de Viladecans	Viladecans	público	40.526
	Hospital Comarcal de l'Alt Penedés	Vilafranca del Penedés	público	60.511
	Hospital General de Catalunya	Sant Cugat del Vallés	privado	ND
Hospital dels Nens	Barcelona	privado	ND	
Girona	Clínica Salus Infirmerum	Banyoles	privado	11.030
	Hospital Comarcal de Blanes	Blanes	público	42.866
	Hospital Sant Jaume de Calella	Calella	público	42.866
	Hospital de Campdevànol	Campdevànol	público	11.034
	Hospital de Figueres	Figueres	público	63.232
	Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta	Girona	público	63.358
	Clínica Girona	Girona	privado	68
	Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa	Olot	público	29.989
	Hospital de Palamós	Palamós	público	56.799
	Hospital Santa Caterina	Salt	público	44.194
Lleida	Hospital Universitari Arnau de Vilanova	Lleida	público	85.539
Tarragona	Hospital Universitari Joan XXIII	Tarragona	público	188.207

ND= datos No Disponibles

* datos facilitados por el Departament de Salut de Catalunya

Figura 1. Ejemplo de la información disponible en el aplicativo de cada antídoto.

con las unidades introducidas de cada lote y la caducidad de cada uno de ellos. Las unidades caducadas quedan sombreadas en color rojo.

La aplicación permite realizar la búsqueda de antídotos, por medicamento o por hospital, en la sección del

mapa en la que se visualiza la información de todos los hospitales adheridos a la red. Al realizar la búsqueda por hospital, en el mapa se pueden consultar los siguientes datos: nombre del "farmatox" y "urgetox", dirección, teléfono, correo electrónico, fax y horario del servicio de

Figura 2. Gestión de los movimientos de stock de los antídotos.

Figura 3. Búsqueda de los antídotos por hospital participante.

farmacia y teléfono del servicio de urgencias. También aparecen todos los antídotos disponibles en el centro, el número de unidades y la fecha de caducidad más próxima (Figura 3). Al realizar la búsqueda por antídoto, en el mapa se visualizan todos los hospitales que disponen del

mismo, el número de unidades disponibles y la fecha de caducidad más próxima (Figura 4).

Una vez localizado el centro al que solicitar el antídoto, el aplicativo permite crear un préstamo. Para ello el hospital solicitante debe seleccionar el medicamento

Figura 4. Búsqueda por antídotos entre los hospitales participantes.

The screenshot shows a web application interface for requesting a loan of medication. The main form is titled "Solicitud de préstamo" and contains the following fields:

- Usuari:** Raquel Aguilar
- Especialitat:** Botulism-Antitoxin Behring® 100 mg/ml, 250 mL vial (SERUM ANTIBOTULINIC)
- Hospital a demanar:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2)
- Quantitat:** 2
- Estat:** Fel

Buttons at the bottom of the form include "Generar Fax", "Guardar", and "Tornar".

The preview window on the right shows the generated document with the following content:

Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
 Avda de França s/n
 17003
 Tel: 972 840 234
 Fax: 972 980 265

IMPRES DE PRÉSTEC DE MEDICAMENTS A UN ALTRE HOSPITAL

El Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

Sol·licita

A l'Hospital: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
 Adreça: Carrer de Sant Quintí, 89, 08026
 Fax: 93 553 74 72

MEDICAMENT	UNITATS
Botulism-Antitoxin Behring® 100 mg/ml, 250 mL vial (SERUM ANTIBOTULINIC)	2

SIGNATURA/SEGELL

Figura 5. Ejemplo de solicitud de préstamo a través del aplicativo.

que solicita, en qué cantidad y a qué hospital desde la sección de préstamos. Una vez cumplimentado, el aplicativo envía automáticamente un correo electrónico al "farmatox", al "urgetox" y al correo general del servicio de farmacia que recibe la solicitud. No obstante, se aconseja llamar por teléfono para garantizar la recepción de la solicitud. También se genera un documento con el formato de fax habitual que se utiliza para solicitar préstamos entre servicios de farmacia hospitalarios (Figura 5). Al acceder al aplicativo, el hospital que recibe la solicitud verá que tiene una solicitud de préstamo pendiente. Éste podrá rechazarla, aceptar el préstamo de la totalidad de las unidades solicitadas o modificar las unidades que puede dejar en préstamo. Una vez aceptado, el aplicativo genera el consumo correspondiente.

Finalmente, en la sección de documentación están disponibles todos los materiales que el grupo va elaborando sobre utilización y disponibilidad de antidotos. Entre los documentos incorporados hay dos guías (una para el "farmatox" y otra para el "urgetox") que explican con detalle y con la ayuda de gráficos el funcionamiento de la red.

En el primer año de funcionamiento de la red se han registrado 2.102 accesos a la zona privada y se han realizado nueve préstamos entre hospitales. En dos casos se trató de intoxicaciones por *Amanita phalloides* que afectaron a varios miembros de una familia, por lo que los hospitales sólo disponían de silibinina para las primeras horas de tratamiento y solicitaron un préstamo a otro hospital. En ambos casos la intoxicación se produjo en la provincia de Girona, en el primero el hospital comarcal

solicitó seis viales de silibinina al hospital de referencia de la provincia y en el segundo, fue este último quien solicitó ocho viales a un hospital de alta tecnología en Barcelona. En el tercer caso, se trató de varios pacientes intoxicados por el humo de un incendio doméstico; el hospital comarcal de la provincia de Barcelona que atendió a los intoxicados solicitó el préstamo de un vial de hidroxocobalamina a un hospital comarcal cercano adherido a la red. El cuarto se trató de un envenenamiento por mordedura de víbora en grado II en un niño de 11 años. En el hospital que se le atendió se le administró un vial de suero antiofídico y se solicitó en préstamo un vial más a un hospital próximo por si requería una nueva dosis, que, afortunadamente, no fue necesaria. Se solicitaron dos préstamos más de suero antiofídico por parte de un hospital de alta tecnología de Barcelona a hospitales de referencia de provincia. El último caso se trató de una intoxicación botulínica que afectó a ocho personas y se tuvieron que movilizar todas las unidades de suero antibotulínico disponibles en Cataluña (tres préstamos).

Discusión

Asegurar una dotación de antidotos adecuada en los hospitales que atienden a los pacientes intoxicados es necesario, pero no siempre es fácil. La administración de anticuerpos antidigoxina, por ejemplo, puede salvar la vida del intoxicado grave por digoxina pero numerosos estudios han puesto de manifiesto que no todos los hospitales disponen de este antidoto o no en suficiente cantidad. Los motivos de esta falta de disponibilidad son varios: se trata

de un antídoto caro, indicado para una situación grave poco frecuente, con un período de validez relativamente corto y podrían ser necesarios hasta 20 viales para tratar a un paciente adulto. En casos como éste, la red de antídotos es una herramienta de eficiencia para garantizar la disponibilidad y disminuir la dotación necesaria en los hospitales. En la reciente revisión de las recomendaciones de disponibilidad⁵, el grupo de antídotos estableció una dotación de solo 10 viales de anticuerpos antidigoxina en hospitales de alta tecnología y de referencia a nivel de provincia, en base a la recomendación de administración inicial del 50% de la dosis de anticuerpos calculada, seguida de una valoración de la respuesta al cabo de dos horas para decidir o no la administración del resto de la dosis⁶. Con la inclusión de este antídoto en la red, el servicio de farmacia que iniciase el tratamiento tendría un margen de tiempo para conseguir el resto del tratamiento en un hospital próximo garantizando el tratamiento y disminuyendo a la mitad el gasto de mantenimiento del stock de este medicamento en el hospital.

La idea de crear una base de datos con los *stocks* de antídotos actualizados accesible a todos los hospitales que atienden urgencias hospitalarias no es nueva. Los hospitales de Nueva Zelanda ya propusieron su creación como una solución a los déficits encontrados^{7,8}. En el mismo sentido, el *Centro Antiveleni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica*⁹ creó, a partir de un estudio de disponibilidad antidótica en los servicios de urgencias y emergencias italianos, la *Banca Dati Nazionale degli Antidoti (BaNdA)*. Se trata de una plataforma on-line que permite conocer datos actualizados de la disponibilidad cualitativa y cuantitativa de antídotos en todos los servicios participantes, realizar la búsqueda de un antídoto concreto, por ciudad o región, y acceder a los datos de contacto necesarios para solicitar un préstamo. En los primeros cinco años de funcionamiento 20 antídotos diferentes fueron solicitados¹⁰. También por iniciativa de los centros antitóxicos franceses, se creó el *Banque de Sérums Antivenimeux (BSA)* que reúne ocho sueros antiofídicos para el tratamiento del envenenamiento de aproximadamente 30 de las 160 especies de serpientes venenosas censadas¹¹.

En el caso de la red de antídotos de Cataluña, se trata de la primera experiencia donde la iniciativa nace de los propios farmacéuticos y médicos de los hospitales que atienden a los pacientes intoxicados. El número de antídotos incluidos es mucho menor que en el caso de la BaNdA y se ha limitado a los antídotos que presentan mayor dificultad para su disponibilidad, con la finalidad de simplificar su manejo y favorecer la participación de los hospitales. Una de las limitaciones de la red de antídotos es la imposibilidad de conectarla a los sistemas de prescripción electrónica o de gestión de *stocks* de los hospitales, con lo que el éxito del proyecto depende de la implicación directa de los "farmatox" en la actualización de los movimientos de sus *stocks*.

La lista de antídotos incluidos en la red irá cambiando en función de las necesidades de los hospitales que forman parte de ella, de cambios epidemiológicos en las intoxicaciones, de la aparición de nuevos antídotos y de los problemas en el suministro de otros. De hecho, antídotos como el azul de metileno y la piridoxina inicialmente incluidos, en fecha de junio de 2016 han dejado de formar parte de la red, ya que se ha observado que la disponibilidad en los hospitales es adecuada y serán sustituidos por otros como la glucarpidasa o el idarucizumab.

Otros antídotos susceptibles de incluirse en la red de antídotos son los sueros antiofídicos para mordeduras de serpientes exóticas venenosas. La presencia de este tipo de ofidios, tanto en domicilios particulares, zoos o exposiciones itinerantes es una realidad en España y otros países de la Unión Europea, como lo son también los accidentes graves que generan y la necesidad de antivenenos de muy difícil disponibilidad. La red de antídotos puede ayudar a resolver este problema.

Los problemas de desabastecimiento de medicamentos, frecuentes en los últimos meses, pueden tener consecuencias sobre la efectividad, la seguridad o el coste de los tratamientos y afectan a fármacos de diversas clases. Algunos antídotos se han visto afectados por fallos en la cadena de producción y suministro^{12,13}. El impacto del desabastecimiento puede variar según la disponibilidad de otras alternativas y la duración del problema de suministro. Uno de los fármacos incluido en la red de antídotos es el fomepizol, que presenta problemas en su abastecimiento desde 2010. En casos como este, igual que en el de fármacos de difícil adquisición (por ejemplo, antídotos que deben importarse como medicamentos extranjeros), la red puede jugar un papel importante y facilitar el acceso. De hecho, en un documento de posicionamiento sobre el impacto de los problemas de suministro de antídotos publicado por el *American College of Medical Toxicology* y la *American Academy of Clinical Toxicology*¹² recomiendan la implantación de estrategias regionales que faciliten los préstamos y mejoren la disponibilidad de los antídotos.

La puesta en marcha de la red de antídotos puede permitir mejorar la comunicación entre centros que atienden a pacientes intoxicados, adecuar y homogeneizar la dotación de antídotos de los distintos centros y agilizar los préstamos en caso necesario. En definitiva, puede mejorar la calidad de la atención a los pacientes intoxicados.

Cesión de derechos

Los autores ceden a la revista FARMACIA HOSPITALARIA los derechos exclusivos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices nacionales e internacionales o bases de datos.

Declaración de autoría

Los autores del artículo son los miembros del grupo de trabajo de antidotos de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC), formado por cuatro farmacéuticos de hospitales de Cataluña de diferente complejidad y dos toxicólogos clínicos. Todos los autores han participado activamente en la concepción y el diseño del proyecto, en la escritura y revisión del artículo así como en la aprobación de la versión final para su publicación.

Financiación

El desarrollo del aplicativo informático ha sido financiado por la Societat Catalana de Farmàcia Clínica.

Agradecimientos

A la Societat Catalana de Farmàcia Clínica y a todos los "farmatox" y "urgetox" que forman parte de la Red de Antídotos de Cataluña.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Referencias

- Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Lowenstein SR. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. *JAMA* 1996;276:1508-10.
- Nogué S, Munné P, Soy D, Millà J. Disponibilidad, utilidad y coste de los antidotos en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:609-13.
- Aguilar R, Soy D, Nogué S. Disponibilidad de antidotos en los ámbitos sanitarios de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(20):770-3.
- García-Martín A y Torres Santos-Olmos R. Antídotos: guía de utilización y stock mínimo en el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2012;36:292-298.
- Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla T, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Pelaez M y Nogue-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antidotos en los hospitales según el nivel de complejidad asistencial. *Emergencias* 2016;28:45-54.
- Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguriguer J, Burillo-Putze G, Dueñas A y col. Tratamiento de la intoxicación digitalica. Bases para el uso de los anticuerpos antidigital. *Emergencias* 2012; 24:462-475.
- Schep LJ, Slaughter RJ. Availability and quantity of antidotes in New Zealand. *N Z Med J*. 2015;128:1175-8716.
- Fountain JS, Sly B, Holt A, MacDonell S. Availability of antidotes, antivenoms, and antitoxins in New Zealand hospital pharmacies. *N Z Med J*. 2015;128:23-33.
- Locatelli C, Petrolini V, Lonati D, Butera R, Bove A, Mela L, *et al*. Antidotes availability in Emergency Departments of the Italian National Health System and development of a national data-bank on antidotes. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42(3):298-309.
- Buscaglia E, Mazzoneli M, Lonati D, Giampreti A, Vecchio S, Petrolini VM, *et al*. Antidotes supply in emergency from Pavia Poison Control Centre. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:361.
- Boels D, De Haro L, Harry P. Le banque de sérums antivenimeux (BSA). *Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique*. 2012 (citado 27/02/2016). Disponible en: <http://www.toxicologie-clinique.org/infotox38.pdf>.
- Mazer-Amirshahi M, Hawley KL, Zocchi M, Fox E, Pines JM, Nelson LS. Drug shortages: Implications for medical toxicology. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53 (6): 519-24
- American College of Medical Toxicology. Antidote Shortages in the USA: Impact and Response. *J. Med. Toxicol.* (2015) 11(1):144-146.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Escalante-Saavedra PA, Marques-Batista G, Maniero HK, Bedatt-Silva R,
• Calvo-Barbado DM. Brazilian Drug Information Centre: descriptive study on the
• quality of information 2010-2015. Farm Hosp. 2017;41(3):334-345.

• Escalante-Saavedra PA, Marques-Batista G, Maniero HK, Bedatt-Silva R,
• Calvo-Barbado DM. Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos: estudio
• descriptivo de la calidad de la información 2010-2015. Farm Hosp. 2017;41(3):334-345.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

Brazilian Drug Information Centre: descriptive study on the quality of information 2010-2015

Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos: estudio descriptivo de la calidad de la información 2010-2015

Pamela Alejandra Escalante-Saavedra¹, Gabriela Marques-Batista², Hellen Karoline Maniero¹, Rachel Bedatt-Silva² and Dulce María Calvo-Barbado³

¹Post-graduate Program in Health Sciences and Technologies from the School of Ceilândia at the Universidade de Brasília, Brasília DF. Brazil. Federal Council of Pharmacy. ²School of Ceilândia at the Universidade de Brasília, Brasília DF. Brazil. ³Pharmacoepidemiology Unit, Ministry of Public Health, Havana. Cuba.

Abstract

Objective: To define the activities of the Drug Information Centre of the Federal Council of Pharmacy (Cebrim/FCP), to describe the passive information and the satisfaction of its users.

Method: The centre has a computerized system for recording and storing the received questions and their answers: the *Sistema de Informação Farmacoterapêutica SIFAR* (Pharmacotherapeutic Information System) that generates management reports; out of these, the reports from the period 2010 to 2015 were analyzed.

Results: The main activity carried out by the centre was the passive information provided to pharmacists and undergraduate Pharmacy students. The most frequent subjects were: administration and way of use of medicines and indication and drug interactions, which were answered in less than 24 hours in most cases. Approximately 80% of those users who completed the satisfaction survey rated the service provided as good and optimal.

Conclusion: Cebrim/FCP provides objective, updated and timely information (passive information) on medicines for pharmacists, with administration and way of use as the most recurrent subjects, and the majority of applicants were satisfied with the service.

Resumen

Objetivo: Caracterizar las actividades del Centro de Información sobre Medicamentos del Consejo Federal de Farmacia (Cebrim/CFF), describir la información pasiva y la satisfacción de sus usuarios.

Método: El centro cuenta con un sistema informatizado de registro y almacenamiento de preguntas y respuestas recibidas (*Sistema de Informação Farmacoterapêutica SIFAR*), que genera informes gerenciales, del cual fueron analizados los informes del período de 2010 a 2015.

Resultados: La actividad principal realizada por el centro fue la información pasiva brindada a farmacéuticos y estudiantes de pregrado de Farmacia. Los temas más frecuentes fueron administración y modo de uso de los medicamentos e indicación e interacciones medicamentosas, con respuesta en menos de 24 h, en la mayoría de los casos. Entre los usuarios que cumplimentaron la encuesta de satisfacción, aproximadamente el 80% de los usuarios clasificaron el servicio brindado como bueno y óptimo. **Conclusión:** Cebrim/CFF brinda información objetiva, actualizada y oportuna (información pasiva) sobre medicamentos para profesionales farmacéuticos, con administración y modo de uso como temas más recurrentes, y la gran mayoría de los solicitantes están complacidos con el servicio.

KEYWORDS

Drug Information Centre; Rational use of medicines; User satisfaction

PALABRAS CLAVE

Centro de Información de Medicamentos; Uso racional de medicamentos; Satisfacción del usuario

Farm Hosp. 2017;41(3):334-345

Farm Hosp. 2017;41(3):334-345

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pamela@cff.org.br (Pamela Alejandra Escalante-Saavedra).

Recibido el 22 de agosto de 2016; aceptado el 3 de enero de 2017.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10641



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Contribution to scientific literature

Drug Information Centres were created in 1962 in the United States, and since then they have provided information considered useful, timely, and with good quality. The use of new medicines and new ways of administration creates doubts in healthcare professionals, particularly in the hospital setting, and these can be solved by the DICs. Clinical practice is indirectly benefitted by DIC's service with the improvement of drug therapy.

Introduction

The term "drug information" may have different meanings, depending on the context where it is used. One of these meanings is the information on medicines provided by a professional with specific skills and functions, that can be printed or verbal^{1,2,3}.

The International Pharmaceutical Federation (FIP) and the American Society of Health-System Pharmacists have stated that the pharmacist plays an essential role in the provision of reliable and genuine information to patients^{1,4}. Taking into account the increasing access to on-line information by patients, the pharmacist can act as a guide and interpreter. The professional should be involved in public and private organizations that prepare and spread objective and genuine information on medicines for patients and healthcare professionals³. Governments should develop policies where pharmacists play a key role in the provision of information on medicines for patients, and encourage people to look for advice from their pharmacists regarding medicines and their use^{3,4}.

Drug Information Centres (DICs) are defined as operational units that provide scientific-technical information on medicines in an objective and timely manner, representing an optimal strategy to address specific needs for information. For this aim, they have adequate sources and specifically qualified professionals, who will generate independent and adequate information for the questions presented or the needs identified¹.

Rational Use of Medicines (RUM) can be defined as encouraging patients to receive the medicine adequate for their clinical needs, in the doses needed for their own individual requirements, during an adequate period of time, and at the lowest cost for them and their community.

Most of the information that can be accessed by prescribers comes from the pharmaceutical industry, which can be biased to economic interests; therefore, as a strategy to promote RUM, the World Health Organization advocates for the importance of evidence-based information without conflicts of interests being provided by Drug Information Centres and by independent drug bulletins⁵.

The Brazilian Drug Information Centre (Cebrim/FCP) was created through a proposal by the Federal Council

of Pharmacy (FCP) for the implementation of a DIC in the national setting in 1989, with the objective of changing the course of pharmacists professionals and use of medicines in Brazil. The creation of this centre was made official on March 22nd 1996, through the publication of the FCP Resolution No. 285, which approved the new administration and staff structure of the Federal Council of Pharmacy, including the Cebrim/FCP as a information section⁶. The task of Cebrim/FCP is to provide information on medicines, based on the best evidence, to healthcare professionals, as well as to promote safe and effective therapeutical practices, with the best cost-benefit for the community⁶.

This study intends to define the activities by the Cebrim/FCP Drug Information Centre, to describe passive information when dealing with the demand by healthcare professionals, and the satisfaction by users regarding the service provided.

Material and methods

Reactive Information

The centre has a computerized system for recording and storing those questions and their answers: the *Sistema de Informação Farmacoterapêutica* (SIFAR) (Pharmacotherapeutical Information System). This system generates management reports, which were collected during the period from January 1st, 2010 to December 31st, 2015, and were analyzed in this study. For this aim, it was necessary to describe the information activities by Cebrim/FCP, to quantify of questions received, to identify the profiles of users and professionals within the SIFAR, to determine the subjects most frequently requested by users, the time until the response, the most widely used information sources, and also to describe user satisfaction regarding the answers provided by Cebrim/FCP.

To calculate the mean of questions received per year in the centre, weekends and holidays were not considered, because the centre has no work hours for those periods. Thus, 252 working days per year were considered for 2010, 2011 and 2012, 255 working days in total for 2013 and 2014, and 251 working days in total for 2015. The profile and profession of the users are accounted through the initial record by the user when they first access the on-line system. The computerized system also allows records of patients, health organizations, and other DICs. These data generate reports for analysis of the type and frequency of the different professionals with the highest number of consultations, as well as the percentage of patients who are users of the centre.

The topics requested refer to the main subject of the question received. In cases with more than one subject, both will be selected and recorded in the computerized system; these data will generate management informa-

tion for the analysis and determination of the most frequent topics of consultation.

The system registers the time of response by the centre, considered from the time and date when the user sent the question until the time and date when the centre sent the answer. These data generate the calculation of the total time used for preparing the answer, that is presented in five categories: <59 minutes, from 1 to 5 hours, from 6 to 23 hours, and more than 3 days. The system considers and includes weekends.

The system records and enters the information sources consulted for the preparation of each answer provided. A report is generated that allows to classify information sources into primary, secondary and tertiary, as well as to determine the frequency of use for each source.

Satisfaction by the user

In 2010, the assessment of satisfaction was conducted through a pilot study where a questionnaire was applied to a random sample of users; this was sent and answered by e-mail. These results were not considered for this analysis, due to the different methodologies used.

From 2011 onwards, the evaluation of answers by the users has been conducted through an on-line computerized system for immediate and voluntary scoring of the answer provided. The user assesses the answer from Cebrim/FCP using a 5-score Likert-type scale, where 1 is the worst score and 5 is the best score. This annual analysis included only those information requests (IRs) that included patients, and out of these, the ones that were assessed by the users, per year.

Results

Service description

Cebrim/FCP is a technical area of the Brazilian Federal Council of Pharmacy, acting independently and answering IR from all over the country, essentially by pharmacists. The working hours of the centre are from 8 a.m. to 7 p.m., from Monday to Friday. There are three pharmacists working full-time, as well as interns from the Pharmacy Course. The centre has an adequate physical setting, equipped with computers and updated sources of information, according to the criteria by FIP for Drug Information Centres⁷ and the recommendations by Silva and Saavedra (2014) regarding the skills and competence required for informing professionals⁸. All information requests from Cebrim/FCP is peer reviewed (100%); that is to say, one pharmacist prepare and another pharmacist review the answer.

Reactive information

The number of IRs answered per day during the six years analyzed increased from 2010 to 2013, from 1.7

to 3.0 questions in 2013 per working day. Meanwhile, in the following years, there was a reduction in the mean number of requests/ working day, to 2.7 and 2.3 respectively. The mean of IRs during the period of the study was of 639 questions (Table 1).

The analysis of the profile of CEBRIM/FCP users highlighted pharmacists and undergraduate Pharmacy students, with >91% of the consultations conducted during this period; and some of the most frequent subjects in the requests to CEBRIM/FCP included IRs on administration and way of use, indication, drug interactions, and legislation; these were presented at high rates. The most recurrent subjects are presented in Table 1.

The results regarding the time spent to prepare the answer and send it to the users was <24 hours in all years for approximately 50% of IRs; the proportions per year were: 52.4% in 2011, 78.9% in 2012, 76.6% in 2013, 62.2% in 2014 and 55.9% in 2015. There was an exception in 2010, where only 42.5% of IRs were answered in <24 hours.

Most of the IRs received by CEBRIM/FCP were answered with tertiary sources (53.5%). For approximately 30% of the answers, the secondary sources available were consulted; and for 1.5% to 6% of the IRs, primary sources were required, due to question complexity (Table 1). The relation between the total number of bibliographic sources used for answer preparation and the total number of questions answered per year shows that in 2010 and 2011, the mean for sources used was 2.45, and from 2012 onwards, the mean for sources used increased up to 7.5 (Table 2).

User Satisfaction

From 2011 to 2015, the answers were assessed by a mean 44% of the total number of users of the service. Overall, from those who assessed the answers, almost 80% were satisfied or very satisfied with the service (Table 3).

Discussion

Cebrim/FCP presented a variable number of IRs per year (annual mean =639) and their main users were pharmacists and undergraduate students. The most recurrent questions were about administration and way to use the medicines.

In this study, the results showed an increase in the annual mean number of IRs in 2010 and 2013; this can be explained by the promotion of the service conducted through presentations, and the distribution of disclosure materials, conducted by the team of pharmacists for healthcare professionals. A similar outcome was reported by Oliveira *et al.*, who showed the evolution of the number of questions for the Unipar Centre, starting with 48 IRs/year in 1996 and going up to 959 IRs/year in 2009; this is considered the outcome of a serious and

Table 1. Description of the passive reactive information service by CEBRIM/IFCP in the period from 2010 to 2015

	2010 n (%)	2011 n (%)	2012 n (%)	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)
Total number of applications	444	576	740	780	703	593
Mean number of applications questions per day	1.7	2.2	2.9	3.0	2.7	2.3
Subjects requested	n=543 (%)	n=717 (%)	n=1046 (%)	n=1036 (%)	n=1045 (%)	n=832 (%)
Stability	42 (7.7)	39 (5.4)	96 (9.2)	81 (7.8)	58 (5.6)	60 (7.2)
Drug interactions	58 (10.7)	62 (8.6)	81 (7.7)	75 (7.2)	89 (8.5)	33 (4)
Indication of use	50 (9.2)	79 (11)	84 (8.0)	124 (12)	80 (7.7)	69 (8.3)
Administration / way of use	54 (9.9)	69 (9.6)	124 (11.9)	139 (13.4)	128 (12.2)	123 (14.8)
Therapeutical equivalence	25 (4.6)	36 (5.0)	46 (4.4)	30 (2.9)	38 (3.6)	22 (2.6)
General information	10 (1.8)	30 (4.2)	53 (5.1)	63 (6.1)	59 (5.6)	44 (5.3)
Adverse reactions	44 (8.1)	68 (9.5)	85 (8.1)	63 (6.1)	76 (7.3)	46 (5.5)
Dosing regimen	35 (6.4)	63 (8.8)	64 (6.1)	60 (5.8)	71 (6.8)	31 (3.7)
Legislation	41 (7.6)	47 (6.6)	76 (7.3)	85 (8.2)	71 (6.8)	62 (7.5)
Other	205 (37.8)	241 (33.6)	398 (38)	369 (35.6)	64 (6.1)	72 (8.7)
Applicants	n=444 (%)	n=576 (%)	n=740 (%)	n=780 (%)	n=703 (%)	n=593 (%)
Pharmacists	377 (82.2)	477 (82.8)	589 (79.6)	628 (80.5)	560 (79.7)	478 (80.6)
Pharmacy students	18 (6.0)	47 (8.2)	91 (12.3)	90 (11.5)	81 (11.5)	73 (12.3)
Patients	12 (3.0)	7 (1.2)	7 (0.9)	1 (0.1)	6 (0.9)	6 (1)
Physicians	8 (2.2)	5 (0.9)	6 (0.8)	11 (1.4)	5 (0.7)	3 (0.5)
Nurses	13 (2.9)	12 (2.1)	14 (1.9)	14 (1.8)	11 (1.6)	10 (1.7)
Other	16 (3.6)	28 (4.9)	33 (4.5)	36 (4.6)	40 (5.7)	23 (3.9)
Time to response						
<59 minutes	84 (18.9)	92 (16)	213 (29.9)	217 (27.7)	110 (16)	62 (10.5)
1 to 5 hours	35 (7.9)	95 (16.5)	162 (21.9)	155 (19.9)	153 (21.8)	108 (18.2)
6 to 23 hours	63 (14.2)	115 (20.0)	209 (27.1)	226 (29.0)	174 (21.8)	162 (27.3)
1 to 3 days	96 (21.6)	109 (18.9)	106 (14.3)	123 (15.8)	132 (18.8)	132 (22.3)
>3 days	166 (37.4)	165 (28.6)	50 (6.8)	59 (7.6)	134 (19.1)	129 (21.8)
Information source	n=1436 (%)	n=979 (%)	n=5519 (%)	n=4489 (%)	n=7286 (%)	n= 3942 (%)
Primary	86 (6.0)	15 (1.5)	116 (2.1)	96 (2.1)	124 (1.7)	79 (2.0)
Secondary	339 (23.6)	334 (34.1)	1993 (36.1)	1667 (37.1)	1283 (17.6)	1119 (28.4)
Tertiary	679 (47.3)	503 (51.4)	2686 (48.7)	2151 (47.9)	4794 (65.8)	2377 (60.3)
Other	332 (23.1)	127 (13)	728 (13.2)	575 (12.8)	1081 (14.9)	367 (9.3)

responsible task⁹. The outcomes by Sessa *et al.* showed a variable number of IRs, initially 645 in 1999 up to a constant 300 IRs per year, which continued until 2010 without any alterations¹⁰. A community information centre analyzed five years of production of IRs, and their findings were a mean of 816 IRs per year¹¹.

In a different way, a hospital centre received an average 1,160 questions per year from those healthcare professionals working in the hospital¹². And an information centre acting in the Regional Health Ministry of the Bahia State in Brazil assessed their production of IRs during a period of 12 years of action; their outcomes

Table 2. Frequency of sources consulted per information request in the period from 2010 to 2015

	2010 n=444	2011 n=576	2012 n=740	2013 n=780	2014 n=703	2015 n=583
Number of sources of information consulted per information requested	3.2	1.7	7.4	5.7	10.3	6.6

Table 3. Number of users and assessments received per year by CEBRIM/FCP between 2011 and 2015

Year	Number of users	Number of applications questions assessed – n (%)	Optimal and good evaluation %
2011	158	54 (34.2)	86.9
2012	211	111 (52.6)	75.6
2013	196	96 (49.0)	84.3
2014	182	83 (45.6)	84.3
2015	152	62 (39.0)	77.4

were different, with an approximate mean of 300 IRs per year¹³. The different results from these two centres could be explained through the different institutional nature of each of them, a hospital and a public institution, both with action particularly targeted to their internal population.

Regarding the profile of users, these results were expected, because these professionals are workers in the public system object of the actions by the Federal Council of Pharmacy, an organization including CEBRIM/FCP. Pharmacy students are also recurrent users of this type of service; thus, a positive outcome is achieved regarding one of the objectives of the centre, which is disclosure and closeness with universities (Table 1). Veber *et al.* reached similar outcomes in a study conducted at a University DIC; their analysis of the profile of IRs revealed that most consultations were conducted by pharmacists from their own institution and working in the town cared for by the DIC¹⁴. In a DIC linked to a hospital, it was frequent to observe a high number of requests made by nurses (30 to 40%) and physicians (11 to 17%), besides pharmacists¹². Results achieved by Santos *et al.* (2011) confirmed the importance of pharmacist action for providing information on medicines in clinical practice in the hospital setting.

The most frequent subjects found in this study were also the most common reported by Sessa *et al.*, with IRs about indication in 20.5% of the questions received per year, identification in 13.9%/year of aspects regarding stability and storage in 12.7%/year of questions¹⁰. Sartori *et al.* reported that the most requested subjects in a university centre were: indications of use, identification, stability, and legislation¹⁵.

Even though the records of DIC users cannot be considered representative of overall healthcare professionals, a periodical analysis of frequent subjects can point out at any latent problems and the information needs by the community in the healthcare area¹⁶.

CEBRIM/FCP is located in the Federal Capital of the country, very close to health institutions and the regulatory agency; for this reason, there are frequent questions about legislation (from 6 to 8% of the IRs per year), which are observed in the outcomes found. During the years of the study, there were many changes in the Brazilian Pharmaceutical Legislation, which could justify

the increase in questions on this matter. For example, the approval of the Collegiate Board Resolution RDC 20/2011 by Anvisa on antibiotics, the RDC 13/2013 published by Anvisa, which determines the Good Practices for Manufacturing (GPM) of traditional phytotherapy products, and the Resolutions RES No. 585/2013 and 586/2013 by the Federal Council of Pharmacy on clinical responsibilities of pharmacists.

There were variations in the time of response to IRs. The reduction in the demand for reactive information can be explained by an increase in the time of response by the centre. Besides, CEBRIM/FCP underwent a reorganization process, with a reduction in the staff of pharmacists, and only one pharmacist with full-time commitment to reactive information. According to Reppe *et al.* (2014), the number of sources consulted was one of the main factors that take time during the preparation of answers¹⁷, which could confirm the outcomes reached in this study (Table 1).

Similar results were reported by Santos *et al.* (2011) for a study in a hospital DIC, where 76% of users considered that their question had been answered in due time¹². An external committee for assessment of American DICs considered in their study the criteria of timeliness and punctuality as the time of response offered in <24 hours, or less than the interval specified by the user¹⁸. The quality of service can be measured by recording the time of answer used by the centre and the level of satisfaction by the user, which includes the perception by the user regarding the answer being sent in due time¹⁹.

The frequent use of tertiary bibliographic sources, even though considered reliable, can present outdated information, which suggests the low complexity of the questions asked in CebriM/FCP. Similar outcomes were reached by Santos *et al.* (2011), with a great use of tertiary sources for answering the questions, with 1.3 to 0.4 tertiary sources used per IRs; the frequency of use of secondary sources was modified from 0.08 to 0.05 in the same period, and regarding the use of primary sources of information, the authors reported from 0.03 to 0.01 sources per answer prepared¹².

According to the guidelines reported by Vacca *et al.* (2012), good-quality information is representative when it presents >2 references²⁰. This standard was maintai-

ned in CEBRIM/FCP during the years studied. However, 2011 was an atypical year in CEBRIM/FCP due to the exit of pharmacists who provided the service; and this fact was reflected in the service provided, and therefore that year presented results below what was established by the Vacca guidelines and the performance in the other years of the study; the answers provided by CEBRIM/FCP presented a median number of sources consulted according to the international standard.

Regarding user satisfaction, the outcomes by CEBRIM/FCP were different to those by Santos *et al.* (2011), which showed that 46% of users considered that the work conducted was optimal¹². Fischer *et al.* (2012) consulted their users about the answers received, and found that 94.5% of users declared that they were satisfied with the ease of access, 88.1% with the quality of the information, and all subjects declared that they would consult the centre again²¹.

Programs for monitoring the activities by information centres allow to inform, among other aspects, about the impact of the information provided, such as therapeutical changes, changes in prescription patterns, and user satisfaction¹⁹. Besides, satisfaction surveys conducted among the users of Drug Information Centres are recommended by government health institutions and pharmaceutical societies, which look for and recommend 100% of user satisfaction²².

It is observed that the level of satisfaction by the users of CEBRIM/FCP did not experience any alterations during the years when the system of assessment was implemented, which suggests a continued quality of the service provided by the centre; however, it shows the need for actions of constant improvement in order to reach the international standards determined. The on-line assessment of satisfaction by the user allows having a larger sample of users ensures the willingness and impartiality of the evaluation, and therefore, a real overview of the opinion of the user about the service provided.

Conclusions

CEBRIM/FCP addresses a stable number of information request, mostly by pharmacists, about pharmaceutical data, including subjects such as administration and way of use of medicines, indication, and drug interactions, among others. Regarding the time of response to IRs, between 41% and 78% of questions were answered within less than 24 hours. Most of the information sources consulted in order to prepare the answers were tertiary, and secondary to a lower extent. Almost 80% of the users who evaluated the answers provided declared that they were satisfied or very satisfied with the service. The Drug Information Centre by the Federal Council of Pharmacy has contributed directly and indirectly to a better pharmacotherapy and rational use of medicines.

Statement of authorship

PAES, GMB, RBS and HKM were responsible for the concept and design of the project, and for data collection, analysis and interpretation.

HKM wrote the article and conducted its critical review with important intellectual contributions.

PAES and RBS approved the final version for publication.

DMCB reviewed the translation into Spanish.

Funding

No funding.

Conflict of interests

All authors declare that there is no conflict of interests.

References

- Ghaibi S, Ipema H, Gabay M. ASHP Guidelines on the Pharmacist's role in providing drug information. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015;72:573-7.
- Hämeen-Anttila, Katri. Strategic development of medicines information: Expanding key global initiatives. *Research in Social and Administrative Pharmacy.* 2015;12(3):535-40.
- Finnish Medicines Agency FIMEA. Rational use of medicines through information and guidance: Medicines Information Services: Current state and the strategy for 2020. Serial publication Fimea Develops, Assesses and Informs 1/2012. [citado 13/10/2016]. Disponible en: fimea.fi/medicines/publications.
- Federación Farmacéutica Internacional (FIP). Declaración de principios sobre la información sobre medicamentos a los pacientes. Aprobado por el Consejo de la FIP en Basilea, Septiembre de 2008. [citado 13/10/2016]. Disponible en: fip.org/www/uploads/database_file.php?id=297&table_id.
- World Health Organization (WHO). Policy Perspectives on Medicines Promoting rational use of medicines: core components. Geneva; Setembro 2002. [citado 13/10/2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>.
- Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos. 20 anos do Cebrim/CFF [página Web]. [Citado em: 13/10/2016]. Disponible en: <http://cff.org.br/pagina.php?id=661&menu=3&titulo=20+anos+do+Cebrim%2FCFF>.
- International Pharmaceutical Federation, Pharmacy Information Section. Requirements for Drug Information Centres 2014. [citado en: 13/10/2016]. Disponible en: http://fip.org/pp_info_activities.
- Silva EV, Saavedra PA. Informação sobre Medicamentos. Carvalho FD, Capucho HC, Bisson MP (Org). En: *Farmacêutico Hospitalar: Conhecimentos, habilidades e atitudes*. Barueri: Ed Manole; 2014.
- Oliveira EF, Simões FM, Alvarez SLD, Gimenes M. 15 anos de informações sobre medicamentos. In: *Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde).
- Sessa ECD, Mesquita M, Santos LP, Azevedo CS. Informação passiva e sua repercussão para o Sistema Único de Saúde (SUS). In: *Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde).

11. Rapkiewicz JC, Trebien HA, Pereira JG, Lacerda RB, Paula CS. Centro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Regional de Farmácia do Paraná: avaliação do serviço e satisfação do usuário. Rev Bras Farm. 2010; 91(3):111-8.
12. Santos L, Santos ME, Martinbiancho J, Jacoby T, Mahmud SDP, Tadiotto AL, Kreutz LM. Caracterização das atividades desenvolvidas pelo Centro de Informação sobre Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CIM-HCPA): período de 2007 a 2010. Rev HCPA. 2011; 31(4):437-42.
13. Torres IDC, Oliveira AM, Freitas CC, Vitor DN, Ferreira DSP, Neri DS, Souza GS, Souza LA, Santos MA, Menezes RG, Oliveira SM. Centro de Informação sobre Medicamentos do Estado da Bahia: Relato de Experiência. In: Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas. Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde).
14. Veber AP, Chaussard IS, Bresolin JR, Campos MS. As atividades e a contribuição ao Sistema Único de Saúde. In: Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas. Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde).
15. Sartori AAT, Fischer MI, Heineck I. Centro de Informação sobre Medicamentos no Rio grande do Sul: Caracterização das atividades. In: Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas. Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde).
16. Reppe LA, Spigset O, Schjott J. Drug Information Services today: Current role and future perspectives in rational drug therapy. Clin Ther. 2016;38(2): 414-21.
17. Reppe LA, Spigset O, Böttiger Y, Christensen, HR, Kampmann, JP, Damkier, P, Schjøtt, J. Factors associated with time consumption when answering drug-related queries to Scandinavian drug information centres: a multi-centre study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(11):1395-401.
18. Smith CJ, Sylvia LM. External quality assurance committee for drug information services. Am J Hosp Pharm. 1990 Apr;47:787-91.
19. México. Ministerio de Salud. Secretaría de Salud. Modelo nacional de farmacia hospitalaria. Ministerio de Salud, 2009.
20. Vacca C, López JJ, Cañas M. Drug Utilization Research Group-Latin America. Guía para el desarrollo y funcionamiento de Centros de Información de Medicamentos. 2012.
21. Fischer MI, Tavares LA, DalPizzol TS. User's satisfaction in a Brazilian Drug Information Center: Evaluation under a new approach. Lat Am J Pharm. 2012;31(8):1138-42.
22. Perú. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos CENADIM. Lima: Ministerio de Salud, 2014.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

Los centros de información sobre medicamentos fueron creados en 1962 en los Estados Unidos y desde entonces brindan información considerada útil, oportuna y de calidad. El uso de nuevos medicamentos y nuevas formas de administración generan dudas en los profesionales de salud, principalmente en ambiente hospitalario, y estas pueden ser solucionadas por los CIM. La práctica clínica se beneficia directamente de los servicios de los centros de información de medicamentos con vistas a mejorar la terapéutica medicamentosa.

Introducción

El término *información de medicamentos* puede tener varios sentidos dependiendo del contexto en que es utilizado, uno de estos sentidos es la información sobre medicamentos brindada por un profesional con determinadas habilidades y funciones, siendo esta impresa o verbalizada^{1,2,3}.

La Federación Internacional de Farmacéuticos (FIP) y la Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios declaran que el farmacéutico desempeña un papel crucial en el suministro de información confiable y legítima al paciente^{1,4}. Teniendo en cuenta el acceso a la información, cada vez mayor, que tienen los pacientes a través de Internet, el farmacéutico puede actuar como guía e intérprete. El profesional debe participar en entidades públicas y privadas que produzcan y difundan información objetiva y legítima sobre medicamentos para el paciente y los profesionales de salud³. Los gobiernos deben desarrollar políticas en las que el farmacéutico desempeñe un papel clave en el suministro de información sobre

medicamentos al paciente, e insten a las personas a que busquen la asesoría de sus farmacéuticos en cuanto a los medicamentos y su uso^{3,4}.

Los Centros de Información sobre Medicamentos (CIM) son definidos como unidades operacionales que proporcionan información científica-técnica sobre medicamentos de forma objetiva y oportuna, constituyendo una óptima estrategia para atender necesidades particulares de información. Para eso, cuentan con fuentes apropiadas y con profesionales especialmente capacitados que generan información independiente y pertinente a las solicitudes formuladas o a la necesidad que se identifique¹.

El Uso Racional de Medicamentos (URM) puede ser definido como promover que los pacientes reciban la medicación adecuada para sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus propios requerimientos individuales, durante un período de tiempo adecuado, y al menor costo para ellos y su comunidad. La mayoría de las informaciones que los prescriptores tienen acceso son provenientes de la industria farmacéutica, que puede ser tendenciosa a intereses económicos, así la Organización Mundial de Salud defiende que como estrategia para promover el URM es importante que informaciones basadas en evidencias y libres de conflictos de interés sean aportadas por centros de información de medicamentos y por boletines independientes de medicamentos⁵.

El Centro Brasileño sobre Información de Medicamentos (Cebrim/CFF) fue creado a través de una propuesta del Consejo Federal de Farmacia para implantación de un CIM de ámbito nacional en 1989, con el propósito de cambiar los rumbos de la profesión farmacéutica y del uso de medicamentos en Brasil. La creación del centro fue oficializada en 22 de marzo de 1996, por me-

dio de la publicación de la Resolución CFF n° 285, que aprobó la nueva estructura administrativa y de personal del Consejo Federal de Farmacia, incluyendo la sección de información de medicamentos Cebrim/CFF⁶. Cebrim/CFF tiene como misión proveer informaciones sobre medicamentos, fundamentadas en las mejores evidencias científicas, a los profesionales de la salud, y promueven prácticas terapéuticas seguras, eficaces y de mejor costo beneficio a la sociedad⁶.

Este estudio se propone caracterizar las actividades del centro de información sobre medicamentos Cebrim/CFF, describir la información pasiva frente a la demanda de profesionales de salud y la satisfacción de los usuarios por el servicio brindado.

Material y método

Información pasiva

El centro cuenta con un sistema informatizado de registro y almacenamiento de preguntas y respuestas recibidas, el *Sistema de Informação Farmacoterapêutica (SIFAR)*. El sistema genera informes gerenciales, los cuales fueron recogidos en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2015 y analizados en este estudio. Para eso, fue necesario determinar las actividades informativas de Cebrim/CFF, determinar el número de preguntas recibidas y respuestas brindadas, identificar el perfil de usuarios y profesionales más frecuentes en el servicio de información, determinar los temas más frecuentes solicitados por los usuarios, el tiempo de respuesta empleado por el equipo del servicio, las fuentes de información más utilizadas y describir la satisfacción del usuario a las respuestas brindadas por Cebrim/CFF.

Para cálculo de la media de preguntas recibidas por año por el centro, fueron desconsiderados los finales de semana y feriados, debido a que el centro no tiene registros en estos periodos. Así, se consideró para 2010, 2011 y 2012 un total de 252 días hábiles por año, para 2013 y 2014 un total de 255 días hábiles y para 2015 un total 251 días hábiles. El perfil y profesión del solicitante es contabilizado por medio del registro inicial realizado por el usuario al primer acceso al sistema online. El sistema informatizado también permite registro de pacientes, instituciones de salud y CIM. Estas informaciones generan informes para análisis de la clase, frecuencia de los diferentes profesionales que más consultan y porcentaje de pacientes usuarios del centro.

Los temas solicitados se refieren al asunto principal de la pregunta recibida. En casos de más de un asunto, ambos son seleccionados y registrados en el sistema informatizado, estas informaciones generan una información gerencial para su análisis y determinación de los temas más frecuentes de consulta.

El sistema contabiliza el tiempo de respuesta del centro, considerando la hora y fecha del envío de la pre-

gunta por el usuario hasta el día y hora del envío de la respuesta por el centro. Estas informaciones generan el cálculo del tiempo total empleado en la elaboración de la respuesta, siendo estratificado en menos de 59 minutos, entre una y cinco horas, de seis a 23 horas y de uno a tres días. El sistema considera e incluye los finales de semana.

El sistema registra y contabiliza las fuentes de información consultadas para elaboración de cada respuesta brindada. Se genera un reporte que permite la categorización de las fuentes de información en primarias, secundarias, terciarias y determinación de frecuencia de uso de cada fuente.

Satisfacción del usuario

En 2010, la evaluación de la satisfacción fue realizada mediante pilotaje con aplicación de cuestionario en una muestra aleatoria de usuarios, el cuál fue enviado y respondido electrónicamente. Este resultado no fue considerado en este análisis debido a la diferencia de la metodología empleada.

A partir de 2011, la evaluación de las respuestas por el usuario pasó a ser realizada por medio de sistema informatizado online para puntuación inmediata y voluntaria de la respuesta brindada. El usuario realiza la evaluación de la respuesta recibida de Cebrim/CFF utilizando una escala tipo Likert de cinco puntos, siendo uno para la peor evaluación y cinco para la mejor evaluación. Fueron consideradas en este análisis anual solamente las solicitudes de información (SI) que incluían pacientes y entre estas separadas las que fueron evaluadas, por año.

Resultados

Contexto

Cebrim/CFF es un área técnica del Consejo Federal de Farmacia brasileño, que actúa de manera independiente y atiende solicitudes de todo el país, esencialmente de los profesionales farmacéuticos. El centro funciona de 08 a las 19hs, de lunes a viernes, cuenta con tres farmacéuticos en tiempo integral y pasantes del curso de Farmacia. Dispone de área física adecuada, equipada con computadores y fuentes de información actualizadas, conforme criterios de la FIP para centros de información de medicamentos⁷ y recomendaciones de Silva y Saavedra (2014) para habilidades y competencias necesarias a los profesionales informadores⁸. La información reactiva de Cebrim/CFF pasa en la totalidad de las solicitudes (100%) por una revisión por pares, es decir, un farmacéutico elabora y otro revisa la respuesta brindada.

Información pasiva

La cantidad de solicitudes respondidas diariamente en los seis años analizados fue creciente de 2010 hasta el

2013, con 1,7 hasta 3,0 preguntas en 2013 por día hábil. Entre tanto, a partir de los años siguientes se observó una disminución en la media de solicitudes/día hábil, siendo 2,7 y 2,3 preguntas por día hábil, respectivamente. La media de solicitudes de información del periodo de estudio fue de 639 preguntas (Tabla 1).

El análisis del perfil de usuarios de Cebrim/CFF destacó a los farmacéuticos y a los estudiantes de pregrado en farmacia, con más de 91% de las consultas realizadas en el periodo, y los temas más frecuentes en las solicitudes a Cebrim/CFF incluyen cuestiones sobre administración y modo de uso, indicación, interacciones medicamentosas, legislación, estando presentes en porcentajes elevados y los temas más recurrentes se evidencian en la Tabla 1.

Los resultados de Cebrim/CFF sobre el tiempo empleado para elaborar y enviar la respuesta al solicitante para aproximadamente 50% de las cuestiones fue menor que 24h en todos los años, los porcentajes por año fueron 52,4% en 2011, 78,9% en 2012, 76,6% en 2013, 62,2% en 2014 y 55,9% en 2015. La excepción ocurrió 2010, que se atendieron solamente 42,5% de las preguntas en menos de 24 horas.

Las respuestas a las solicitudes recibidas por Cebrim/CFF, en su mayoría, fueron respondidas con fuentes terciarias. En aproximadamente 30% de las respuestas fueron consultadas fuentes secundarias disponibles y entre 1,5 y 6% de las cuestiones fueron necesarias fuentes primarias debido a la complejidad de las preguntas (Tabla 1). La relación entre el total de fuentes bibliográficas utiliza-

Tabla 1. Caracterización del servicio de información pasiva de Cebrim/CFF en el periodo de 2010 a 2015

	2010 n (%)	2011 n (%)	2012 n (%)	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)
Total de solicitudes	444	576	740	780	703	593
Media de solicitudes por día	1,7	2,2	2,9	3,0	2,7	2,3
Temas solicitados	n=543 (%)	n=717 (%)	n=1046 (%)	n=1036 (%)	n=1045 (%)	n=832 (%)
Estabilidad	42 (7,7)	39 (5,4)	96 (9,2)	81 (7,8)	58 (5,6)	60 (7,2)
Interacciones medicamentosas	58 (10,7)	62 (8,6)	81 (7,7)	75 (7,2)	89 (8,5)	33 (4)
Indicación de uso	50 (9,2)	79 (11)	84 (8,0)	124 (12)	80 (7,7)	69 (8,3)
Administración/modo de uso	54 (9,9)	69 (9,6)	124 (11,9)	139 (13,4)	128 (12,2)	123 (14,8)
Equivalencia terapéutica	25 (4,6)	36 (5,0)	46 (4,4)	30 (2,9)	38 (3,6)	22 (2,6)
Informaciones generales	10 (1,8)	30 (4,2)	53 (5,1)	63 (6,1)	59 (5,6)	44 (5,3)
Reacciones adversas	44 (8,1)	68 (9,5)	85 (8,1)	63 (6,1)	76 (7,3)	46 (5,5)
Posología/dosis	35 (6,4)	63 (8,8)	64 (6,1)	60 (5,8)	71 (6,8)	31 (3,7)
Legislación	41 (7,6)	47 (6,6)	76 (7,3)	85 (8,2)	71 (6,8)	62 (7,5)
Otros	205 (37,8)	241 (33,6)	398 (38)	369 (35,6)	64 (6,1)	72 (8,7)
Solicitantes	n=444 (%)	n=576 (%)	n=740 (%)	n=780 (%)	n=703 (%)	n=593 (%)
Farmacéuticos	377 (82,2)	477 (82,8)	589 (79,6)	628 (80,5)	560 (79,7)	478 (80,6)
Estudiantes de farmacia	18 (6,0)	47 (8,2)	91 (12,3)	90 (11,5)	81 (11,5)	73 (12,3)
Pacientes	12 (3,0)	7 (1,2)	7 (0,9)	1 (0,1)	6 (0,9)	6 (1)
Médicos	8 (2,2)	5 (0,9)	6 (0,8)	11 (1,4)	5 (0,7)	3 (0,5)
Enfermeros	13 (2,9)	12 (2,1)	14 (1,9)	14 (1,8)	11 (1,6)	10 (1,7)
Otros	16 (3,6)	28 (4,9)	33 (4,5)	36 (4,6)	40 (5,7)	23 (3,9)
Tiempo de respuesta						
Hasta 59 min	84 (18,9)	92 (16)	213 (29,9)	217 (27,7)	110 (16)	62 (10,5)
De 1 a 5 horas	35 (7,9)	95 (16,5)	162 (21,9)	155 (19,9)	153 (21,8)	108 (18,2)
6 a 23 horas	63 (14,2)	115 (20,0)	209 (27,1)	226 (29,0)	174 (21,8)	162 (27,3)
1 a 3 días	96 (21,6)	109 (18,9)	106 (14,3)	123 (15,8)	132 (18,8)	132 (22,3)
Más de 3 días	166 (37,4)	165 (28,6)	50 (6,8)	59 (7,6)	134 (19,1)	129 (21,8)
Fuente de pesquisa	n=1436 (%)	n=979 (%)	n=5519 (%)	n=4489 (%)	n=7286 (%)	n=3942 (%)
Primaria	86 (6,0)	15 (1,5)	116 (2,1)	96 (2,1)	124 (1,7)	79 (2,0)
Secundaria	339 (23,6)	334 (34,1)	1993 (36,1)	1667 (37,1)	1283 (17,6)	1119 (28,4)
Terciaria	679 (47,3)	503 (51,4)	2686 (48,7)	2151 (47,9)	4794 (65,8)	2377 (60,3)
Otras	332 (23,1)	127 (13)	728 (13,2)	575 (12,8)	1081 (14,9)	367 (9,3)

das en la elaboración de las respuestas y el total de cuestiones respondidas anualmente muestra que en los años de 2010 y 2011 la media fue de 2,45 y a partir de 2012, la media de fuentes utilizadas aumentó para 7,5 (Tabla 2).

Satisfacción del usuario

En el período de 2011 a 2015, el número de usuarios que evaluaron las respuestas correspondió a una media de 44% del total de usuarios del servicio. De modo general, entre los que evaluaron las respuestas, cerca de 80% de estos quedaron complacidos o muy complacidos con el servicio (Tabla 3).

Discusión

Cebrim presentó un número variable de solicitudes de información por año (media anual=639) y sus principales usuarios son farmacéuticos y alumnos de pregrado. Las preguntas más recurrentes fueron administración y modo de uso de los medicamentos.

En este estudio, los resultados mostraron que hubo un aumento de la media anual de solicitudes de información entre 2010 y 2013, lo que puede ser explicado por la publicidad del servicio realizada por medio de presentaciones y la distribución de materiales de divulgación, realizada por el equipo de farmacéuticos a los profesionales de salud. Resultado semejante fue relatado por Oliveira *et al.* quienes mostraron evolución del número de solicitantes al centro Unipar, iniciando con 48 SI/año en 1996 hasta 959 SI/año en 2009, considerado resultado de un trabajo serio y con responsabilidad⁹. Resultados de Sessa *et al.* evidenciaron un número variable de SI, inicialmente de 645 en 1999 hasta una constante de 300 SI por año, que se mantuvo hasta el 2010 sin presentar alteraciones¹⁰. Un centro de información comunitario analizó cinco años de producción de informa-

ción reactiva, el resultado encontrado fue una media de 816 de SI por año¹¹.

De manera diferente, un centro hospitalario recibió, en media, 1160 preguntas por año, de los profesionales de salud actuantes en el hospital¹². Y un centro de información que actúa en una Secretaria de Salud del Estado de Bahia en Brasil evaluó su producción de información pasiva por un período de 12 años de actuación, los resultados encontrados fueron diferentes con media de aproximadamente 300 SI por año¹³. Los resultados diferentes de estos dos centros podrán ser explicados por la naturaleza institucional diferenciada de cada uno de ellos, un centro hospitalario y uno en institución pública, ambos con actuación direccionada especialmente al público interno.

En relación al perfil de los usuarios, el resultado era esperado debido a que estos profesionales son trabajadores del sistema público-objeto de las acciones del Consejo Federal, órgano a que Cebrim/CFF pertenece. Estudiantes de Farmacia también son recurrentes en este tipo de servicio, de este modo, se observa un resultado positivo para uno de los objetivos del centro, que es la divulgación y aproximación con las universidades (Tabla 1). Veber *et al.* encontraron resultados semejantes en estudio realizado en un CIM universitario, cuyo análisis del perfil de consultantes reveló que la mayor parte de las consultas fue hecha por farmacéuticos de la propia institución y que trabajan en el municipio atendido por el CIM¹⁴. En un CIM vinculado a hospital, fue frecuente observar un número elevado de solicitudes hechas por enfermeros (30 a 40%) y médicos (11 a 17%), además de los farmacéuticos¹². Los resultados de Santos *et al.* (2011) confirman la importancia de la actuación del farmacéutico en brindar información sobre medicamentos en la práctica clínica en ambiente hospitalario.

Los temas más frecuentes encontrados en este estudio también fueron los más comunes relatados por

Tabla 2. Frecuencia de fuentes consultadas por solicitud de información en el periodo de 2010 a 2015

	2010 n=444	2011 n=576	2012 n=740	2013 n=780	2014 n=703	2015 n=583
Nº de fuentes de información consultadas por solicitud de información	3,2	1,7	7,4	5,7	10,3	6,6

Tabla 3. Número de usuarios y evaluaciones recibidas por año, por Cebrim/CFF, entre 2011 y 2015

Año	Número de usuarios	Numero de solicitudes evaluadas n (%)	Evaluación óptimo y bueno %
2011	158	54 (34,2)	86,9
2012	211	111 (52,6)	75,6
2013	196	96 (49,0)	84,3
2014	182	83 (45,6)	84,3
2015	152	62 (39,0)	77,4

Sessa *et al.* con dudas sobre indicación en 20,5% de las preguntas recibidas anualmente, identificación en 13,9%/año de aspectos sobre estabilidad y conservación en 12,7%/año de las preguntas¹⁰. Sartori *et al.* relataron que los temas más solicitados en un centro universitario fueron indicaciones de uso, identificación, estabilidad y legislación¹⁵.

Aunque los registros de usuarios de un CIM no puedan ser considerados como representativos de los profesionales de la salud en general, un análisis periódico de los temas frecuentes puede apuntar a los problemas latentes y las necesidades de información de la comunidad del área de la salud¹⁶.

Por ser un CIM instalado en la capital federal del país, con gran proximidad de las instituciones de salud y la agencia regulatoria, Cebrim/CFF es frecuentemente indagado sobre dudas sobre legislación (de 6 a 8% de las cuestiones recibidas anualmente), lo que se observa en sus resultados encontrados. Los años de estudio presentaron varias mudanzas en la legislación farmacéutica brasileña, lo que podría justificar el aumento de las solicitudes sobre este tema. Como por ejemplo, la aprobación de la Resolución de Directorio Colegiado RDC 20/2011 de Anvisa sobre antibióticos, la RDC 13/2013 publicada por Anvisa, que establece las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para los productos fitoterápicos tradicionales y las Resoluciones RES nº 585/2013 y 586/2013 del Consejo Federal de Farmacia sobre atribuciones clínicas de los farmacéuticos.

Hubo variaciones en el tiempo de respuesta de las solicitudes. La reducción de la demanda de información pasiva puede ser explicada por el aumento del tiempo de respuesta del centro. Además, Cebrim/CFF pasó por una reorganización, con una reducción del cuadro de farmacéuticos y apenas un farmacéutico con dedicación exclusiva a las informaciones pasivas. Según Reppe *et al.* (2014) el número de fuentes consultadas es uno de los principales factores que toma tiempo durante la elaboración de la respuesta¹⁷, lo que podría confirmar el resultado encontrado en este estudio (Tabla 1).

Resultados semejantes fueron relatados por Santos *et al.* (2011) en estudio en un CIM hospitalario, 76% de los usuarios consideraron que la pregunta fue respondida en tiempo hábil¹². Un comité externo de evaluación de CIM americanos consideró en su estudio el criterio de la oportunidad y puntualidad como el tiempo de respuesta brindada en menos de 24h o en menos que el intervalo especificado por el solicitante¹⁸. La calidad del servicio puede ser medida contabilizando el tiempo de respuesta empleado por el centro y el grado de satisfacción del usuario, que incluye la percepción del solicitante si la respuesta fue enviada en tiempo hábil¹⁹.

El uso frecuente de fuentes bibliográficas terciarias, aunque se consideran confiables, pueden presentar información desactualizada lo que sugiere poca complejidad de las preguntas recibidas en Cebrim/CFF. Resul-

tados semejantes fueron encontrados por Santos *et al.* (2011) con gran utilización de fuentes terciarias para resolución de las preguntas, con 1,3 a 0,4 fuentes terciarias utilizadas por pregunta respondida, la frecuencia de uso de fuentes secundarias se modificó de 0,08 a 0,05 en el mismo período y en relación al uso de fuentes primarias de información los autores relataron de 0,03 a 0,01 fuentes por respuesta elaborada¹².

De acuerdo con la directriz relatada por Vacca *et al.* (2012) una información con calidad es representativa cuando presenta más dos referencias²⁰. Este estándar fue mantenido en Cebrim/CFF durante los años analizados. Sin embargo, el año de 2011 fue atípico en Cebrim/CFF debido a la salida de farmacéuticos que brindaban el servicio, este hecho se reflejó en el servicio brindado, por lo tanto ese año presentó resultados menores al establecido por la directriz de Vacca, el comportamiento de los otros años de estudio, las respuestas brindadas por Cebrim/CFF presentaron una media de fuentes consultadas conforme el estándar internacional.

En respecto a la satisfacción de los usuarios, los resultados de Cebrim/CFF fueron diferentes a los de Santos *et al.* (2011) que encontraron que 46% de los usuarios consideraron el trabajo realizado como óptimo¹². Fischer *et al.* (2012) en consulta a sus usuarios sobre las respuestas recibidas, encontraron que 94,5% de los usuarios declararon estar satisfechos con la facilidad del acceso, 88,1% con la calidad de la información y todos los sujetos declararon que consultarían nuevamente el centro²¹.

Los programas de monitorización de las actividades de centros de información permiten informar, entre otros aspectos, el impacto de las informaciones brindadas, entre los cuales, cambios terapéuticos, cambios de patrones de prescripción y satisfacción del usuario¹⁹. Además, las encuestas de satisfacción de usuarios de los centros de información de medicamentos son recomendadas por instituciones de salud gubernamentales y sociedades farmacéuticas, que buscan y recomiendan 100% de satisfacción de los usuarios²².

Se observa que el grado de satisfacción de los usuarios de Cebrim/CFF no sufrió alteraciones durante los años en que el sistema de evaluación está en funcionamiento, lo que sugiere el mantenimiento de la calidad del servicio brindado por el centro, sin embargo deja evidente la necesidad de acciones de mejora continua para alcanzar los estándares internacionales establecidos. La evaluación de la satisfacción del usuario por método online posibilita una muestra mayor de solicitudes, garantiza la voluntariedad e imparcialidad de la evaluación y de este modo, una visión real de la opinión del usuario frente al servicio prestado.

Conclusiones

Cebrim/CFF atiende un número estable de solicitudes de información, en su mayoría de farmacéuticos,

sobre información farmacéutica, con temas de administración y modo de uso de los medicamentos, indicación, interacciones medicamentosas, entre otros. El tiempo de respuesta a los solicitantes estuvo entre 41% y 78% de las preguntas respondidas en menos de 24 horas. Las fuentes de información consultadas para elaboración de las respuestas fueron, en su mayoría terciarias y en menor grado, secundarias. Entre los usuarios que evaluaron las respuestas brindadas, cerca de 80% de los usuarios quedaron complacidos o muy complacidos con el servicio. El centro de información del Consejo Federal de Farmacia ha contribuido directa e indirectamente para una mejor farmacoterapéutica y el uso racional de medicamentos.

Declaración de autoría

PAES, GMB, RBS y HKM elaboraron la concepción y el diseño del trabajo, la recogida de datos, realizaron el análisis y la interpretación de los datos.

HKM realizó la escritura del artículo y su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.

PAES y RBS hicieron la aprobación de la versión final para su publicación.

DMCB hizo la revisión de la traducción al castellano.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Todos los autores se declaran sin conflicto de intereses

Referencias

- Ghaibi S, Ipema H, Gabay M. ASHP Guidelines on the Pharmacist's role in providing drug information. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015;72:573-7
- Hämeen-Anttila, Katri. Strategic development of medicines information: Expanding key global initiatives. *Research in Social and Administrative Pharmacy.* 2015;12(3):535-40
- Finnish Medicines Agency FIMEA. Rational use of medicines through information and guidance: Medicines Information Services: Current state and the strategy for 2020. Serial publication Fimea Develops, Assesses and Informs 1/2012. [citado 13/10/2016]. Disponible en: fimea.fi/medicines/publications
- Federación Farmacéutica Internacional (FIP). Declaración de principios sobre la información sobre medicamentos a los pacientes. Aprobado por el Consejo de la FIP en Basilea, Septiembre de 2008. [citado 13/10/2016]. Disponible en: fip.org/www/uploads/database_file.php?id=297&table_id
- World Health Organization (WHO). Policy Perspectives on Medicines Promoting rational use of medicines: core components. Geneva; Setembro 2002. [citado 13/10/2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>
- Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos. 20 anos do Cebrim/CFF [página Web]. [Citado em: 13/10/2016]. Disponible en: <http://cff.org.br/pagina.php?id=661&menu=3&titulo=20+anos+do+Cebrim%2FCFF>
- International Pharmaceutical Federation, Pharmacy Information Section. Requirements for Drug Information Centres 2014. [citado en: 13/10/2016]. Disponible en: http://fip.org/pp_info_activities
- Silva EV, Saavedra PA. Informação sobre Medicamentos. Carvalho FD, Capucho HC, Bisson MP (Org). En: *Farmacêutico Hospitalar: Conhecimentos, habilidades e atitudes.* Barueri: Ed Manole; 2014
- Oliveira EF, Simões FM, Alvarez SLD, Gimenes M. 15 anos de informações sobre medicamentos. In: *Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas.* Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde)
- Sessa ECD, Mesquita M, Santos LP, Azevedo CS. Informação passiva e sua repercussão para o Sistema Único de Saúde (SUS). In: *Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas.* Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde)
- Rapkiewicz JC, Trebien HA, Pereira JG, Lacerda RB, Paula CS. Centro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Regional de Farmácia do Paraná: avaliação do serviço e satisfação do usuário. *Rev Bras Farm.* 2010; 91(3):111-8
- Santos L, Santos ME, Martinbiancho J, Jacoby T, Mahmud SDP, Tadiotto AL, Kreutz LM. Caracterização das atividades desenvolvidas pelo Centro de Informação sobre Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CIM-HCPA): período de 2007 a 2010. *Rev HCPA.* 2011; 31(4):437-42
- Torres IDC, Oliveira AM, Freitas CC, Vitor DN, Ferreira DSP, Neri DS, Souza GS, Souza LA, Santos MA, Menezes RG, Oliveira SM. Centro de Informação sobre Medicamentos do Estado da Bahia: Relato de Experiência. In: *Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas.* Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde)
- Veber AP, Chaussard IS, Bresolin JR, Campos MS. As atividades e a contribuição ao Sistema Único de Saúde. In: *Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas.* Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde)
- Sartori AAT, Fischer MI, Heineck I. Centro de Informação sobre Medicamentos no Rio grande do Sul: Caracterização das atividades. In: *Rede Brasileira de Centros e Serviços de Informação sobre Medicamentos: potencialidades e perspectivas.* Brasília: Ministério da Saúde, 2012 (Série B. Textos básicos de saúde)
- Reppe LA, Spigset O, Schjøtt J. Drug Information Services today: Current role and future perspectives in rational drug therapy. *Clin Ther.* 2016;38(2): 414-21
- Reppe LA, Spigset O, Böttiger Y, Christensen, HR, Kampmann, JP, Damkier, P, Schjøtt, J. Factors associated with time consumption when answering drug-related queries to Scandinavian drug information centres: a multi-centre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1395-401
- Smith CJ, Sylvia LM. External quality assurance committee for drug information services. *Am J Hosp Pharm.* 1990 Apr;47:787-91
- México. Ministerio de Salud. Secretaría de Salud. Modelo nacional de farmacia hospitalaria. Ministerio de Salud, 2009
- Vacca C, López JJ, Cañas M. Drug Utilization Research Group-Latin America. Guía para el desarrollo y funcionamiento de Centros de Información de Medicamentos. 2012
- Fischer MI, Tavares LA, DalPizzol TS. User's satisfaction in a Brazilian Drug Information Center: Evaluation under a new approach. *Lat Am J Pharm.* 2012;31(8):1138-42
- Perú. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos CENADIM. Lima: Ministerio de Salud, 2014

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- : Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A,
- : Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, de Miguel-Cascón M. Development
- : of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients.
- : Farm Hosp. 2017;41(3):346-356.



ORIGINALES

Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients

Ramón Morillo-Verdugo¹, José Manuel Martínez-Sesmero², Alicia Lázaro-López³, Javier Sánchez-Rubio⁴, Herminia Navarro-Aznárez⁵ and Monike deMiguel-Cascón⁶

¹FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Valme. AGS Sur de Sevilla, Sevilla. ²FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Salud, Toledo. ³FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara. ⁴FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Getafe, Getafe. ⁵FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁶FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital de Cruces, Barakaldo. España.

Abstract

Background: The increasing number of HIV-patients and their complexity makes it necessary to develop risk classification tools to improve the optimization of resources.

Objective: To design a risk-stratified model for pharmaceutical care (PC) in HIV-patients.

Methods: A cross-sectional, multicenter study. An expert panel was created by Hospital Pharmacist experienced in PC for HIV-patients. The study was designed in 4 phases. The first phase included a review of literature and the development of a summary of the scientific evidence available. According to their score, patients were stratified into three levels of PC. In the second and third phases, a sample of patients was assessed and data information was recorded. The overall analysis also allowed pharmacists to define the actions to be applied at each level of priority.

Finally, each stratification model was applied to a new sample of patients to verify their applicability and usefulness.

Results: All variables included in the model were weighted in terms of their relative relevance compared to the rest. A sample of 215 patients was evaluated to obtain their score and distribution: Priority-1: score ≥ 32 and 10% of the sample; Priority-2: 18-31.9 and 30%; Priority-3: ≤ 17 and 60%.

The PC interventions corresponding to each level of priority were classified into "pharmaceutical monitoring", "training, education and patient tracking" and "coordination of all the healthcare team members".

Conclusions: This study supported the design and adaptation of a selection and stratification model for PC in HIV-patients

Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+

Resumen

Antecedentes: El aumento del número de pacientes VIH+ en las consultas de atención farmacéutica (AF) y de su complejidad implica la necesidad de desarrollar herramientas de estratificación para mejorar la optimización de recursos.

Objetivo: Diseñar un modelo de estratificación en atención farmacéutica al paciente VIH+.

Métodos: Estudio multicéntrico transversal llevado a cabo por un panel de experto en Farmacia Hospitalaria con experiencia en AF al paciente VIH+. El estudio consta de 4 fases. En primer lugar, se realizó una revisión de la literatura y un resumen de la evidencia científica hasta la fecha estableciendo 3 niveles de estratificación. En las fases 2 y 3 una muestra de pacientes fue analizada para definir las intervenciones específicas de cada nivel de estratificación.

Finalmente, se empleó el modelo de estratificación en una nueva muestra de pacientes para comprobar su utilidad y correcta aplicación.

Resultados: Las variables incluidas en el modelo fueron ponderadas en función de su relevancia. Se analizaron 215 pacientes con el nuevo modelo obteniéndose una puntuación y distribución como sigue: Prioridad-1: puntuación ≥ 32 y 10% de la muestra; Prioridad-2: 18-31.9 y 30%; Prioridad-3: ≤ 17 y 60%. **Las diferentes intervenciones de cada nivel se clasificaron en "seguimiento farmacoterapéutico", "entrenamiento y formación de pacientes" y coordinación con el resto del equipo multidisciplinar".**

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es (Ramón Morillo-Verdugo).

Recibido el 22 de septiembre de 2016; aceptado el 21 de febrero de 2017.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10655



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

as a tool to identify those who may benefit from priority intervention.

KEYWORDS

HIV; Pharmaceutical care; Antiretroviral

Farm Hosp. 2017;41(3):346-356

Contribution to scientific literature

Pharmaceutical Care to HIV patients is one of the most development areas by hospital pharmacist. The impact of this activity on health outcomes has been reflected in many scientific publications.

In the last few years, number of HIV patient has increased due to the decrease in morbi-mortality associated with highly active antiretroviral therapy. In parallel, newly diagnosed patients have been incorporated into pharmacotherapeutic follow-up. Additionally, all guidelines worldwide reflect the need for universal treatment for all patients. Therefore, a great specialization is required to adapt pharmaceutical care to the needs and views of patients.

For the first time, our study support the design and adaptation of a selection and stratification model for PC in HIV+ patients to identify those who may benefit more from the intervention by the Hospital Pharmacist. Required actions and interventions for each kind of patients is also specified. It is necessary to include a comprehensive vision of Pharmaceutical Care and to involve further multidisciplinary collaboration.

Introduction

Antiretroviral therapy has led to a substantial increase in life expectancy and quality of life for HIV-infected patients, and it reduces virological transmission. As a result, current treatment guidelines recommend antiretroviral therapy for all HIV-infected individuals^{1,2}. While drug therapy has become more convenient, HIV infection still requires lifelong treatment. As HIV infected individuals are experiencing a life expectancy close to that of the HIV-negative population, some co-morbid conditions, including those associated with ageing, have become increasingly prevalent³.

Therefore, HIV-positive patients are likely to be prescribed a number of different medications both for HIV related and unrelated conditions. Such polypharmacy leads to drug interactions and overlapping toxicities, can be costly, and as medication complexity increases, may affect treatment adherence and virologic suppression^{3,4}.

On the other hand, new infections occur in young people with a good educational level but with a low perception of risk and life implications⁵. These patients

Conclusión: Este el primer modelo de estratificación para la atención farmacéutica al paciente VIH+. Su uso permitirá identificar aquellos pacientes que más se podrán beneficiar de cada tipo de intervención.

PALABRAS CLAVE

VIH; Atención farmacéutica; Antirretrovirales

Farm Hosp. 2017;41(3):346-356

demand a new relationship with health professionals, including the use of new technologies.

The Hospital Pharmacist has a close relationship with these patients, therefore/so Pharmaceutical Care (PC) in this field is widespread^{6,7}. This practice has been proved useful in improving adherence, identification, prevention and management of adverse effects and resolution of drug-related problems⁸. However, this activity has been traditionally performed using an individual and medicine-centered design. This individualized, patient-focused philosophy was introduced in order to address an extensive drug-induced morbidity, and poor outcomes resulting from a depersonalized healthcare system (and a drug-focused Pharmacy profession). In addition to defining a philosophy of practice, the term PC has also been used to represent a process of care that outlines the steps required to identify and resolve drug therapy problems. Other clinical processes have been introduced to help to operationalize the goal of the PC philosophy, such as medication therapy management and, more recently, comprehensive medication management. The patient care processes outlined for both include an assessment of patients' medication needs, identification of all medication-related problems, development of a care plan, and patient follow-up to assess outcomes⁹.

The increasing number of HIV-positive patients and their complexity makes it necessary to develop risk classification systems to facilitate the optimization of resources and the development of the most appropriate intervention strategy for each of the levels established. Until now, there are no published classification systems from the perspective of the Hospital Pharmacy.

The aim of this study is to design a risk-stratified model for PC in HIV-positive outpatients.

Methods

A cross-sectional, multicenter study conducted between February and June 2015. An expert panel was created from a group of Hospital Pharmacist experienced in PC for HIV-positive patients from 12 Spanish hospitals belonging to the Pharmaceutical Patient Care HIV Working Group from the Spanish Society of Hospital Pharmacy.

The study was designed in 4 phases. The first phase included a review of literature and the development of a

summary of the scientific evidence available at the time of the study. The values of each variable included in the model (demographics, sociographics, clinical and drug-related) were defined through a participatory approach. These variables were an adaptation from the Selection and Pharmaceutical Care for Chronic Patients Model of the Spanish Society of Hospital Pharmacists for HIV-positive patients (co-infected with HCV or not)¹⁰. Based on this review, and in coordination with some external experts in the field, we defined the relative weights of the same variables in terms of their importance to the comprehensive risk measure patient. Telephone interviews were conducted with physicians experts in the management of HIV-positive patients, in order to confirm the value and weight of the chosen variables and evaluate the inclusion of some variables with no previous consensus so far. According to the score, patients were stratified into three levels of PC, allowing the panel of experts to set parameters for each variable to be measured. We evaluated the risk of drug-related problems (DRP), the need for pharmaceutical care and the feasibility of obtaining variables.

In the second phase, a sample of 215 HIV patients from eight hospitals was assessed by Hospital pharmacist during a regular clinic appointment, through standardized data collection which included all the parameters defined in the first phase protocol. The sample size was calculated by using an estimation of 5% of patients which are regularly taken care in a week. They were selected randomly between 31 March and 16 April 2015.

In a third phase, data information was recorded for those patients in the sample. Then the parameters for

each variable were redefined. Again, the results helped the expert panel to shape the items that should be evaluated in each model. The overall analysis also allowed Pharmacists to define the actions to be applied at each level of priority.

Finally, each stratification model was applied to a new sample of 205 patients to verify their applicability and usefulness (pre-test). The inclusion of patients was randomly conducted at each outpatient unit of the 8 participating hospitals.

Results

The variables finally included in the model, and their score based on their priority for pharmaceutical interventions, are summarized in Appendix 1. All variables included in the model were weighted in terms of their relative relevance compared to the rest, with a value ranging from 1 (minor relevance), 2-3 (intermediate relevance) to 4 (high relevance).

A sample of 205 patients was evaluated at the pre-test stage. Most of the patients were 30 to 50 years of age (52.7%), 8.3% had an advanced immune deficiency (CD4 below 200cell/ml) and 5.8% had a high viral load (>1000copies/mL) on stable treatment. The percentage of patients with two or more comorbidities (chronic diseases) was 25.3% and polypharmacy percentage was 31.7%. The score obtained and the distribution rate of patients in each level is shown in Figure 1.

The basis for assessing the patient according to the Model Selection of HIV+ finally agreed upon by the pa-

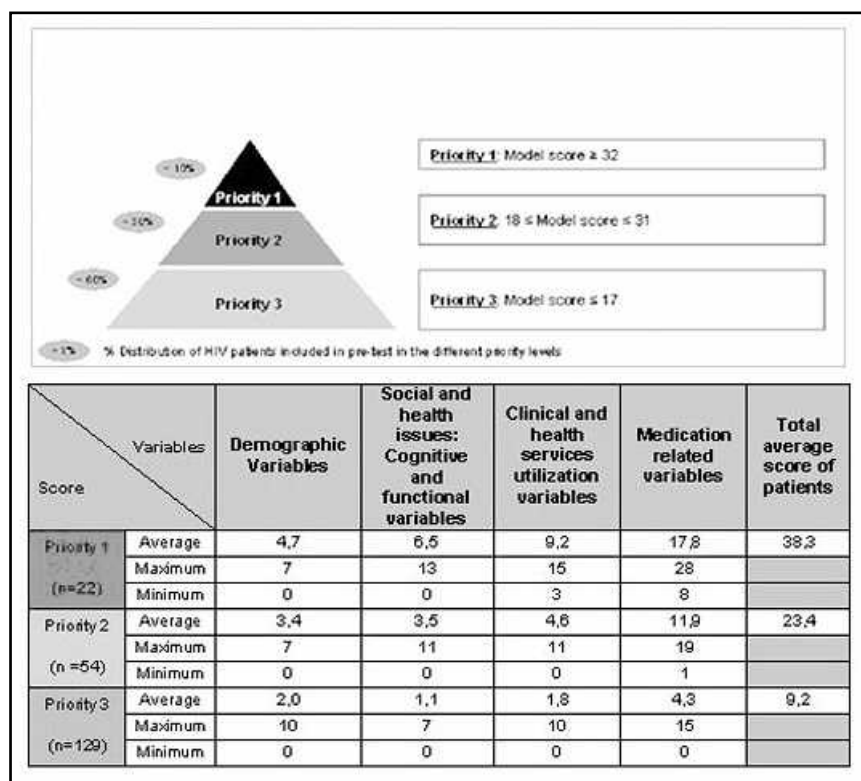


Figure 1.

nel of experts and its frequency of application is shown in Table 1. In this regard, if the patient was HIV-HCV co-infected, it was recommended that the assessment of the Selection Model in HCV patients should be done at treatment initiation, and the periodicity defined for the HIV model should be implemented afterwards.

The PC interventions corresponding to each level of priority are shown in Figure 2. These actions were cumulative, so that Priority 3 patients undertook that level plus Priority 2 and Priority 1 levels.

The frequency of pharmacotherapeutic monitoring in HIV patients was recommended according to their priority level (although this will always be subject to the best judgment by each professional). Priority-1: 1-2 months; Priority-2: 3-4 months; Priority-3: 6-8 months.

It was considered essential, for the optimal performance of the proposed actions, to have standard operating

procedures in hospital Pharmacy Departments, to be used as guidelines for activities, to perform quality assurance and process procedures. Pharmaceutical interventions must always be registered in the patient medical records.

The standard work processes defined by the model based on possible contact situations with the Hospital Pharmacist responsible for follow-up (hospital admission, discharge, and outpatient) are shown in Table 2.

Discussion

As far as we know, this is the first model specifically designed to select and stratify HIV-positive patients for PC.

Traditionally, the Pharmacist activities have been developed based on a drug-centered model, with an episodic conception, which has prioritized the single first visit and changes in treatment; but PC improves this concept, in order to provide the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve a patient's quality of life. Several reasons could explain this drug-centered model, but we could mainly include the following: low persistence of prescribed drugs, adherence problems due to the pharmaceutical forms available a few years ago, which required complex regimens and the consequent resistance (under certain conditions), the severe and frequent occurrence of adverse effects, as well as no training and information about treatments and/or conditions for patients. However, these characteristics have been currently changed.

This definition and philosophy of PC should be modified to make it clear that Pharmacists must be responsible for those populations at high risk of drug or disease-induced morbidity. The expanded definition of PC should be understood to include a patient-centered practice

Table 1. Periodicity for performance evaluation

Patients Priority	Periodicity to evaluate patients according to the Model Selection HIV
All HIV patients	At the treatment beginning
Priority 1 patients	Six months
Priority 2 and 3 patients	Annually unless any of the following situations happens: a) Professional decision b) Score ranges close to change priority level model. – Priority 3 patients with close to 18 points score – Patient Priority 2 with close 31 points score

Table 2. Standard work process for HIV-positive outpatients and hospital admission and discharge

	Outpatients	Hospital admission and discharge
Identifying the patient as HIV/HCV and applying the SEFH selection model. Access to medical and medication history of the patient is required.	X	X
If necessary, a clinical interview with the patient / caregiver at hospital admission in order to obtain the patient's pharmacotherapy profile, to know actual medication taken at home, what difficulties arise, such as taking medication, adherence-related aspects.	X	X
Once the need has been identified based on the model of selection, an interview must be conducted with the patient / caregiver to report their treatment, especially if they are initiating it (by the Hospital Pharmacist directly or through collaboration with other health professionals). One of the basic aspects of this interview will be to actively promote adherence to treatment, explaining its importance and looking for their commitment.	X	
Every PC interventions will be reflected in the clinical/ pharmacotherapeutic history.	X	X
We must share all information about the result of patient selection with the healthcare team and reach a consensus on and work together in carrying out the activities of PC defined by the model depending on the result of selection		X
We must register PC interventions for further analysis, at national and hospital level.	X	X

SEFH: Spanish Society of Hospital Pharmacist; PC: Pharmaceutical Care.

	LEVEL 3	LEVEL 2	LEVEL 1
Pharmacotherapeutic monitoring	<ul style="list-style-type: none"> - Antiviral treatment review and validation. - Adherence monitoring and establishment of the best strategy to improve it. - Concomitant medication review (self medication, alternative medicine, etc.) and monitoring all possible interactions, offering clinicians an alternative therapy for concomitant medication. - Medication reconciliation at admission and at discharge. - Planning next visit to the Outpatient Unit in coordination with the clinicians or infectious department citations. - Monitoring the treatment security - Special monitoring of high-risk medications (ISMP list). 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiviral treatment review and validation. - Adherence monitoring and establishment of the best strategy to improve it. - Concomitant medication review (self medication, alternative medicine, etc.) and monitoring all possible interactions, offering clinicians an alternative therapy for concomitant medication. - Medication reconciliation at admission and at discharge. - Planning next visit to the Outpatient Unit in coordination with the clinicians or infectious department citations. - Monitoring the treatment security - Special monitoring of high-risk medications (ISMP list). - Development of easily communication channels with the patient, its family and caregivers environment. 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiviral treatment review and validation. - Adherence monitoring and establishment of the best strategy to improve it. - Concomitant medication review (self medication, alternative medicine, etc.) and monitoring all possible interactions, offering clinicians an alternative therapy for concomitant medication. - Medication reconciliation at admission and at discharge. - Planning next visit to the Outpatient Unit in coordination with the clinicians or infectious department citations. - Monitoring the treatment security - Special monitoring of high-risk medications (ISMP list). - Development of easily communication channels with the patient, its family and caregivers environment. - Assess referral to other professionals. - Special monitoring of patients in their contact with the health system (primary care, emergency, hospitalization).
Training, education and patient tracking	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluate the patient knowledge about prescribed treatment, regarding to solve questions about the disease, the treatment, transmission routes, etc. - Give specific information about the treatment, prevention and actions to minimize the appearance of adverse reactions. - Offer patients the possibility of joining the "HIV Expert patient 2.0 Program". - Promotion of responsibility in the outcome of treatment (avoid virologic failure at 48 weeks). - Promotion of healthy lifestyles. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluate the patient knowledge about prescribed treatment, regarding to solve questions about the disease, the treatment, transmission routes, etc. - Give specific information about the treatment, prevention and actions to minimize the appearance of adverse reactions. - Offer patients the possibility of joining the "HIV Expert patient 2.0 Program". - Promotion of responsibility in the outcome of treatment (avoid virologic failure at 48 weeks). - Promotion of healthy lifestyles. - Give information about the importance of adherence and current and / or potential interactions with other drugs. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluate the patient knowledge about prescribed treatment, regarding to solve questions about the disease, the treatment, transmission routes, etc. - Give specific information about the treatment, prevention and actions to minimize the appearance of adverse reactions. - Offer patients the possibility of joining the "HIV Expert patient 2.0 Program". - Promotion of responsibility in the outcome of treatment (avoid virologic failure at 48 weeks). - Promotion of healthy lifestyles. - Give information about the importance of adherence and current and / or potential interactions with other drugs. - Develop tools and specific training for strengthening critical aspects related to treatment and disease.
All the healthcare team members coordination	<ul style="list-style-type: none"> - Establishment of criteria unification between different health professionals and care levels. - Coordination with patient organizations, websites. - Establishment of a circuit in order to manage and address Drug-related problems: - Interactions - Adverse reactions - Medication errors - Adherence 	<ul style="list-style-type: none"> - Establishment of criteria unification between different health professionals and care levels. - Coordination with patient organizations, websites. - Establishment of a circuit in order to manage and address Drug-related problems: - Interactions - Adverse reactions - Medication errors - Adherence - Coordination with Social Services and / or with Psychology and Psychiatry Services of the hospital. 	<ul style="list-style-type: none"> - Establishment of criteria unification between different health professionals and care levels. - Coordination with patient organizations, websites. - Establishment of a circuit in order to manage and address Drug-related problems: - Interactions - Adverse reactions - Medication errors - Adherence - Coordination with Social Services and / or with Psychology and Psychiatry Services of the hospital.

Figure 2. Major interventions for pharmaceutical care to Level 1-3 patients.

in which the practitioner would be accountable for the drug-related needs of specific individuals as well as groups of patients, within a defined practice setting, who are at high risk of drug- or disease-induced morbidity.

In order to conduct PC as defined in the model, technological tools are required, to develop training initiatives for health professionals, and to define work procedures in collaboration with other health professionals and public stakeholders.

The following needs have been identified by the expert panel:

- Having a standard tool for the evaluation of the validation and adequacy of treatments in the Hospital Pharmacy, such as information systems (shared electronic medical records), to see all the medication in HIV- positive patients (including those co-infected with HCV).
- Having a basic tool for training Hospital Pharmacists, physicians, and nurses, about PC in HIV-positive patients.
- Training of Hospital Pharmacists on questionnaires like PHQ (Patient Health Questionnaire) management, and to standardize the collection of key information for assessing the variable of mental disorders, cognitive impairment and functional dependence.
- Development of focused training for Hospital Pharmacists in case management concepts and working methods to evaluate social health (functional scales and cognitive assessment, etc.).
- To incorporate the model into the continuing professional development program of basic training on PC for HIV-positive patients, especially for residents. The patient-centered care processes of PC need to be expanded to include procedures that guide Pharmacists on how to perform an assessment of needs in their unique clinical practice setting, which will facilitate the process of patient selection and prioritization for PC. This assessment would be conducted in collaboration with other healthcare team members, to define disease- and medication-related priorities among their patient population.

Finally, Hospital Pharmacists would need to establish procedures to ensure that all patients included into a high-priority area would be identified to receive the best PC. Thus, there is an urgent need for defining procedures in a teamwork setting with other health professionals, within and outside the hospital, designed to improve the pharmacotherapy for HIV-positive patients. These would include the establishment of partnerships with Patient Associations to promote two-way communication between agents for the benefit of the patient, and with public and private authorities for the implementation, operation and use of data recorded in the different hospital/regional systems.

To achieve all this objectives and the PC concept proposed, it is necessary to consider not only drug-related va-

riables, but also those related to health and social aspects, and the cognitive and functional status of the patients.

Throughout the consensus project, the expert panel and reviewers have been mindful of the high degree of variability in the health status of people living with HIV/AIDS, and the factors that determine their health status. Many of them care for HIV infected patients who are in their 60's and are robust, have had an excellent response to HAART, and are leading active and productive lives. At the same time, we care for HIV-infected patients in their 50's with substantial cognitive and/or functional impairment and multiple comorbidities. Additionally, the newly diagnosed patients are basically young people in their 20's with a good educational level and high relationship with new information technologies. These demographic variables^{5,7}, especially being above or below 50 years of age, are particularly taken into account when starting our stratification model¹¹.

Clinical and healthcare utilization variables have not been traditionally considered when establishing procedures for PC in HIV-positive patients. However, the number of previous hospitalizations was presented as another key factor in the model. It is known that the highest risk of re-admission occurs during the first few days after discharge. It is therefore necessary to conduct interventions during admissions¹² and in the early days after hospital discharge, to ensure understanding of and adherence to the treatment itself, and thus avoid readmissions^{13,14}. Several studies, like Hirsch J et al¹³ and March K. et al¹⁴, have shown the usefulness of these strategies. This aspect has been taken into account to incorporate this variable model in the design of possible interventions.

In regard to the issue of multiple comorbidities, this is being considered critically important from the perspective of an individual HIV-positive patient¹⁵. Schouten J. et al.¹⁶ showed that HIV+ patients had a significantly higher prevalence of age-associated non-transmissible comorbidities than uninfected control patients of similar age, in terms of composite comorbidity burden, and more specifically regarding hypertension, cardiovascular and peripheral vascular disease, and impaired renal function.

As we have mentioned throughout this document, HCV co-infection is a key factor in monitoring HIV+ patients, for different reasons such as the evolution and progression of the disease¹⁷. Despite the recent arrival of new drugs to treat this disease, with very high rates of sustained virological response, those drugs are not exempt from interactions and increased complexity of pharmacotherapy of patients. This is why the expert panel considers this as a key variable, and it got the highest score in the model, especially when there is undergoing treatment.

Beyond comorbidities, a fundamental issue in HIV-positive patients is the clinical status and increased vulnerability to stressors associated with falls, hospitalization, mortality and physical disability. All these aspects are properly incorporated in the model¹⁸. To consider that

aspect, the VACS index score was included, which is significantly associated with patient outcome^{19,20}. Additionally, given the simplicity and familiarity of the data for Hospital Pharmacists, it was also taken into account that the patient does not have good control virological (viral load >1000 Copies/mL) to give high punctuation in the score to indicate that close monitoring is required.

Lastly, the medication-related variables should include monitoring the complete treatment of the patients. In this section of the model you can get the highest weight in patient score, a total of 30 points out of 71 possible points. This is due to the important weight of polypharmacy, interactions, poor adherence and suspected drug-related problems when conducting patient monitoring and possible interventions^{21,22}. Polypharmacy appears therefore as the main challenge in the pharmacotherapeutic approach for HIV+ patients in the next years^{22,23}. As Cantudo R. *et al.*²⁴ indicated the number of concomitant drugs decreased the adherence to ART. Therefore, this would lead to a clinical deterioration that would result in hospitalization, and it determines the need to act on patients^{25,26}.

As it has been shown, the model includes several PC interventions according to a high/medium or low priority level. However, it is needed to demonstrate what the most valuable strategies are, in order to determine which elements of a treatment plan are most important, or have the highest priority for individual patients, determining those priorities for an adult with HIV²⁷⁻²⁹. This must be based on the applicability of the evidence, the actual absolute risk reduction achieved in studies, the time needed to act in order to observe the benefit, and the individual's values and preferences^{7,30}. The patient's values and preferences are critical regarding several aspects: which outcomes are perceived as the most valuable, which burdens they are willing to endure in order to achieve those outcomes, which are their preferences regarding the potential harms associated with the interventions, and finally, how does the level of uncertainty surrounding the reported benefits of a treatment affect their decision-making process.

Limitations

Limitations to our research include some considerations. For example, factors such as HLA and CYP polymorphisms and psychosocial factors continue being important predictors of disease progression, and are considered important in order to design the model, but sometimes these are difficult to collect, and it has been considered that they may impact other markers such as viral load.

In addition to the factors mentioned in the study, there are others which could also determine the risk of drug-related problems. Some are related to people (and their degree of social support, access to health services or functional status) or healthcare organizations (coordi-

nation of care and availability of hospital beds). Although the inclusion of such information could improve the predictive ability of this model, its applicability in the real world would be conditioned by the availability of such data, which are usually not recorded in the computer software and medical records.

It is a priority to develop a prospective, randomized, multicenter study to determine the usefulness of this model versus usual practice in a large cohort setting. Future testing should examine how this model and its interventions can increase the effectiveness and safety of treatments, and the contribution to improved outcomes in health and quality of life.

It is needed to conduct a further evaluation of the validity of the model as a tool to identify patients who may benefit from the proposed interventions, because the content validity of the model has only been assessed in a real cohort but within a small sample research. Those patients may or may not comply with the elements of the model, but this may also help us to identify other concepts that contribute significantly to their ability to manage their medication regimen.

Because new information is emerging rapidly in this fast-evolving field, the expert panel considered carefully the best way to update periodically the information in this model. This project was conceived as an evolving effort which would require the addition of new information in order to improve its contents and the proposed interventions.

In conclusion, this study supported the design and adaptation of a selection and stratification model for PC in HIV-positive patients, as a tool to identify those who may benefit from the intervention by Hospital Pharmacists (e.g., risk of drug-related events, to improve adherence).

We believe that this model supports the expansion of Clinical Pharmacist involvement in HIV-positive care centers, in order to establish a selection and stratification model in the interdisciplinary team as the standard for achieving best practice.

Contributions to authorship

Study concept and design with contribution by all the authors. The manuscript was written by Morillo-Verdugo, Martínez Sesmero and Lázaro-López, and revised equally by all the authors.

Financial support

This research was funded by AbbVie® without interference in its contents.

Acknowledgments

We wish to thank Dr. Luis Margusino-Framiñan (A Coruña University Hospital, A Coruña), Aitzber Illaro-Uran-

ga (Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander), Carmen Rodríguez-González (Gregorio Marañón University Hospital, Madrid), Elena González-Colomillas (The Hospital del mar, Barcelona), Álvaro Giménez Manzorro (Gregorio Marañón University Hospital, Madrid), Nuria Rudí-Solá (Parc Taulí University Hospital, Sabadell), Mercé Ardevol-Aragonés (Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona), M^a Aguas Robustillo-Cortés (Valme University Hospital) and Alicia Olivas-García (Ascendo Consultings) for their participation and support in this project.

Disclosures

The authors report no financial conflicts of interest related to the subjects discussed in this article.

References

- DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Access 21-6-15]. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/aa_tables.pdf
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. [Actualización enero 2015]. [Access 21-6-15]. Available at: http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=407
- Gay Men's Health Crisis. Growing older with the epidemic aging and HIV. [Access 21-6-15]. Available at: http://www.gmhcc.org/files/editor/file/a_pa_aging10_emb2.pdf
- Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11):1429-39
- Seal PS, Frontini M, Jhita PK, Deichmann PC, Clark RA. Characteristics and genotype profiles of antiretroviral-naïve patients entering a Southern US HIV outpatient clinic 2009-2012. *Int J STD AIDS*. 2016;27(7):554-9.
- Foisy MM, Tseng A; Canadian HIV/AIDS Pharmacists Network. Development of a collaborative professional group for HIV pharmacists: experience from the Canadian HIV/AIDS Pharmacists Network. *Int J Pharm Pract*. 2015;23(3):232-3.
- Ventura Cerdá JM, Martín Conde MT, Morillo Verdugo R, Tébenes Cortés M, Casado Gómez MA. Adherence, satisfaction and health-related quality of life in HIV-infected patients with antiretroviral therapy in Spain. The ARPAS study. *Farm Hosp*. 2014;38(4):291-9.
- Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldán Morales JC, Ruano Camps R. The role of the hospital pharmacist in the prevention, treatment and management of the side effects associated with antiretroviral treatment. *Farm Hosp*. 2010; 34(5):237-50.
- David F Blackburn DF, Yakiwchuk E, Jorgenson D, Mansell KD. Proposing a Redefinition of Pharmaceutical Care. *Ann Pharmacother*. 2012;46(3):447-9.
- Modelo de Selección y Atención Farmacéutica a Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Access 21-8-15]. Available at: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf
- Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009; 338:a3172.
- Carcelero E, Tuset M, Martín M, et al. Evaluation of antiretroviral-related errors and interventions by the clinical pharmacist in hospitalized HIV-infected patients. *HIV Med*. 2011;12(8):494-9.
- Hirsch J, Gonzales M, Rosenquist A, Miller T, Gilmer T, Best B. Antiretroviral therapy adherence, medication use, and health care costs during 3 years of a community pharmacy medication therapy management program for MediCal beneficiaries with HIV/AIDS. *J Manag Care Pharm*. 2011; 17(3):213-23.
- March K, Mak MM, Louie SG: Effects of pharmacists' interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic. *Am J Heal Syst Pharm*. 2007; 64(24):2574-8.
- Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8(3):e59551.
- Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al. Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-Infected and Uninfected Individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1787-97
- Crowell TA, Gebo KA, Balagopal A, Fleishman JA, Agwu AL, Berry SA; HIV Research Network. Impact of hepatitis coinfection on hospitalization rates and causes in a multicenter cohort of persons living with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65(4): 429-37.
- Tate JP, Justice AC, Hughes MD, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013; 27(4):563-72.
- Justice AC, Modur SP, Tate JP, et al. Predictive accuracy of the Veterans Aging Cohort Study index for mortality with HIV infection: a North American cross cohort analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):149-63.
- Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med*. 2013;28(10):1302-10.
- Morillo Verdugo R, Martín Conde MT, Valverde Merino MP, et al. Development and validation of a prediction model to identify HIV+ patients with drug-related problems. A prediction study. *Farm Hosp*. 2012; 36(5):343-50
- Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013; 30(8):613-28.
- Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013; 8(1):749-63.
- Cantudo-Cuenca, MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González C, Morillo-Verdugo R. Concurrent Use of Comedications Reduces Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20(8):844-50.
- Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy*. 2010; 15(3):413-23.
- Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to Antiretroviral Treatment and Correlation with Risk of Hospitalization among Commercially Insured HIV Patients in the United States. *PLoS ONE*. 7(2): e31591.
- Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 12(2): 71-8.
- Ma A, Chen DM, Chau FM, Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *AIDS Care*. 2010; 22(10):1189-94.
- Molino CGRC, Carnevale RC, Rodrigues AT, Visacri MB, Moriel P, Mazzola PG. Impact of pharmacist interventions on drug-related problems and laboratory markers in outpatients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10(1):631-9.
- Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6(1):297-322.

Appendices

Description of the risk-stratified model for pharmaceutical Care in HIV positive patients

Selection and stratification model for Pharmaceutical Care in HIV+ patients variables 1/3				
Variable Scope	Variable	Definition	Score	
Demographic Variables	Age	Aged between 18-30 years old (Naïve patients)	3	
		Age > 50 years old	4	
	Pregnancy	Pregnant patient	Priority 1	
	Education Level ⁽¹⁾	Without secondary education	3	
MAXIMUM SCORE : 11				
Social and Health issues: Cognitive and functional variables	Unhealthy lifestyle	Drunk and/or alcohol above 17 SD /week in women and >28 SD /week in men ⁽²⁾	2	
	Mental Disorders, cognitive impairment and functional dependency <i>Maximum Score 4</i>	The patient present not temporally mental or behavioural disorders. PHQ-9 (Patient Health questionnaire detects the presence of depression or anxiety) questionnaire score > 10 ⁽³⁾ <i>*The PHQ – 9 questionnaire score must be recorded.</i>		2
		The patient is under treatment with of N05, N06 Y N07B groups corresponding to: antipsychotics, anxiolytics, sedatives, antidepressants, psychostimulants anti-dementia medications and addictive disorders. <i>*The N05, N06 and N07 specific drugs must be recorded</i>		4
		Cognitive Impairment: Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) (<i>Pfeiffer Questionnaire</i>) ⁽⁴⁾ <i>*A SPMSQ must be recorded</i>	Mild Intellectual impairment	1
			Moderate Intellectual impairment	2
			Severe Intellectual impairment	4
	Functional Dependency: Katz index of independence in Activities of Daily Living (ADL)(Scoring C-G and others) ⁽⁵⁾ <i>*Katz score must be recorded</i>		2	
	Health Care professional– Patient relationship ⁽⁶⁾	During the last 6 months the patient has shown distrust, hostility, embarrassment, fear, dissatisfaction with health care, low level of knowledge the disease and/or treatment, or existence language barrier.		2
	Social Support and economic conditions ⁽⁷⁾	Homeless patient or without social or family support (with or without functional dependence) and economic conditions that may result in improper medication maintenance and administration and not ensuring healthy life style conditions (food, hygiene,...)		3
	MAXIMUM SCORE : 11			

Selection and stratification model for Pharmaceutical Care in HIV+ patients variables (2/3)				
Variable Scope	Variable	Definition	Score	
Clinical and Health services utilization variables	Pluripathology/ Comorbidities⁽⁸⁾	The patient had two or more chronic disease with special complexity or comorbidity : - Cardiovascular Disease - HBP - DM - Metabolic Syndrome - Cirrhosis - Chronic Kidney Disease - Neurocognitive Disorder - Osteoporosis and bone fracture - Chronic Bronchitis - Non-AIDS defining malignancies - Fragility	3	
	HCV Coinfection	HCV without treatment	2	
	<i>*Coinfection with HVB must be recorded</i>	HCV with treatment	4	
	Clinical analysis/VACS index⁽⁹⁾	CD4 <200/ μ L		2
		ART patient over 6 months and plasma viral load >1.000 copies in the last analytical.		4
		VACS INDEX \geq 25 <i>*VACS Score must be recorded</i>		2
	Atherosclerotic cardiovascular mortality risk⁽¹⁰⁾	Atherosclerotic cardiovascular mortality estimated risk within 10 years >5% or smoker and cholesterol > 200 mg/dL <i>*Smokers patients and cholesterol > 200 mg/dL must be recorded</i>		2
	Hospitalizations⁽¹¹⁾	Patients had at least one admission in the last 6 months		2
MAXIMUM SCORE : 19				

Selection and stratification model for Pharmaceutical Care in HIV+ patients variables (2/3)			
Variable Scope	Variable	Definition	Score
Medication related variables	Polymedication	The patient takes 6 or more drugs (ART included) ⁽¹²⁾	4
	Medication Risk	The patient takes any drugs included in the ISMP list for chronic conditions ⁽¹³⁾ <i>*Drugs must be recorded</i>	2
	Treatment Interactions ⁽¹²⁾ <i>Maximum Score :4</i> <i>*Treatment interactions must be recorded</i>	1 potential interactions that requires some parameters monitoring (i.e. BP, plasma level of a drug) or dose modification . Potential interaction: may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration”	2
		≥ 2 potential interactions that requires some parameters monitoring (i.e. BP, plasma level of a drug) or dose modification . Potential interaction: may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration”	4
		“These drugs should not be coadministered”	4
		Interaction not documented in DB (Liverpool, Medscape, Lexicomp, Micromedex, etc.)	2
	Changes in regular medication regimen ⁽¹⁵⁾	The patient has undergone changes in medication regimen in the last 4-6 months.	3
	Begining Treatment	The patient began treatment during last 6 months	3
	Drug related problems	Evidence that the patient suffers or may suffer drug related problems using the application <i>PREDICTOR</i> ⁽¹⁶⁾ (<i>PREDICTOR results: High risk</i>) <i>*The PREDICTOR value must be recorded</i>	4
	Adherence	< 90% according to last 6 months dispensations or abandonment of the previous ART. <i>*% Adherence must be recorded</i>	4
	Índice de complejidad ⁽¹⁷⁾	Complexity index > 5 measured by the following tool: http://indicedecomplejidad.com/ <i>*Complexity index must be recorded</i>	4
ART satisfaction Level	< 7, mesasured by a VAS scale (Visual Analogic Scale) of 0-10 scoring (not satisfied-very satisfied) <i>*ART satisfaction level must be recorded</i>	2	
MAXIMUM SCORE : 30			
Model Maximum Score			71

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- García-Martín A, Maroun-Eid C, Campino-Villegas A, Oliva-Manuel B, Herrero-Ambrosio A, Quintana-Díaz M. Perception survey on the value of the hospital pharmacist at the emergency department. Farm Hosp. 2017;41(3):357-370.
- García-Martín A, Maroun-Eid C, Campino-Villegas A, Oliva-Manuel B, Herrero-Ambrosio A, Quintana-Díaz M. Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias. Farm Hosp. 2017;41(3):357-370.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Perception survey on the value of the hospital pharmacist at the emergency department

Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias

Ángeles García-Martín¹, Charbel Maroun-Eid², Ainara Campino-Villegas³, Belén Oliva⁴, Alicia Herrero-Ambrosio⁵ and Manuel Quintana-Díaz²

¹Pharmacy Department at the Hospital Universitario La Paz, IdiPaz®, Madrid, RedFastER Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH).²Emergency Department at the Hospital Universitario La Paz, IdiPaz®, Madrid.³Pharmacy Department, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo- Bizkaia, RedFastER Group (SEFH).⁴Nacional Centre for Cardiovascular Research Carlos III (CNIC), Madrid.⁵Pharmacy Department at the Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Abstract

Objective: To determine the perception and evaluation of the Emergency pharmacist by the medical and nursing staff at the Emergency department.

Methods: A multicenter study based on a survey sent to the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) for Emergency pharmacists (EPH) to distribute among the Emergency staff. Descriptive statistics were used, with a 95% confidence interval.

Results: 102 (12%) questionnaires were completed by 73 Emergency Physicians (71.6%) and 29 Emergency Nurses (28.4%), out of 835 surveys sent. The most common pharmaceutical activities, and perceived as more relevant for patient safety, were: consultation solution, prescription validation, and medication reconciliation. 63% of respondents supported the prospective review of high-risk medications, while 89% believed that the Pharmacist improves the quality of care. EPH are considered useful for training healthcare staff and patients, and 77% of respondents considered them as an integral member of the team. They would resort more to Pharmacists if they were present at the hospital department.

Conclusions: The results show the acceptance of Hospital Pharmacists in the Emergency Department; their functions are known and valued. They are considered an integral member of the team, who will provide safety and improve patient care.

Resumen

Objetivo: Determinar la percepción y valoración del farmacéutico de Urgencias por el personal médico y de enfermería de este servicio.

Métodos: Estudio multicéntrico basado en una encuesta que se envió a la SEFH para que los farmacéuticos de Urgencias lo dirigieran al personal de esta unidad. Se aplica una estadística descriptiva con intervalos de confianza del 95%.

Resultados: 102 (12%) encuestas cumplimentadas por 73 médicos (71,6%) y 29 enfermeras (28,4%) de Urgencias, de un total de 835 enviadas. Se aprecian como actividades farmacéuticas más comunes y relevantes para la seguridad del paciente: la resolución de consultas, la validación de prescripciones y la conciliación de la medicación. El 63% apoya la validación prospectiva de los medicamentos de alto riesgo. Para el 89% el farmacéutico mejora la calidad de la atención. Lo consideran útil en la formación del personal sanitario y de los pacientes y, para un 77% del total, es parte integral del equipo. Recurren más a él si está presente en el servicio.

Conclusiones: Los resultados muestran la aceptación del farmacéutico de hospital en Urgencias; se conocen y valoran sus funciones. Es considerado parte integral del equipo, aporta seguridad y mejora la atención de los pacientes. Se refuerzan la conciliación de la medicación y la validación de las prescripciones por su relevancia en la seguridad. Su visibilidad facilita que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariadelosangeles.garcia.martin@salud.madrid.org (Ángeles García Martín).

Recibido el 17 de octubre de 2016; aceptado el 23 de enero de 2017.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10687



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Medication reconciliation and prescription validation are highlighted because of their relevance in terms of safety. Further studies are needed to assess health outcomes and their economic impact.

KEYWORDS

Clinical pharmacist; Emergency care; Survey; Multidisciplinary team; Patient safety

Farm Hosp. 2017;41(3):357-370

Introduction

The relatively recent clinical focus of Hospital Pharmacists towards the Emergency Department¹⁻² has provided opportunities for improvement in the quality, safety and efficacy of patient care³⁻¹².

The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) has defined the Pharmacy services portfolio in the Emergency Unit, and the guidelines that determine the functions of Pharmacists in this hospital department^{13,14}. In 2006, the Pharmacy Care in Emergencies (RedFastER) group was created within the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)¹⁵. Its objectives include the improvement in patient care quality through the rational use of medications, and collaboration in patient care, teaching and research with other healthcare professionals and scientific societies. The Australian Society of Hospital Pharmacists has recently published their standards of practice¹⁶.

As a result of the coordination between RedFastER and the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES) the consensus document about *Medication Reconciliation in Emergency Units*¹⁷ aims to prevent and decrease medication errors as a shared responsibility among healthcare professionals.

A recent report by the SEFH shows that there is still a limited presence of Pharmacists in Hospital Emergency Departments¹⁸. This is a striking fact, because these are clinical units that represent complex settings with a high risk of adverse events: 12%, according to the EVADUR study¹⁹, and 24% of them are drug-related errors, near 70% preventables.

Unlike other hospital units, medications are prescribed, dispensed and administered *in situ*, with a high prevalence of verbal orders, high-risk intravenous medication use in emergencies, high care pressure, and outpatients are managed in a short period of time.

These aspects increase the risk of incidents, and make it difficult to validate medication "remotely"; these are aspects where the Pharmacist can be involved for improving the quality and safety of patient care. Different authors highlight their acknowledgment as members of the Emergency team^{20,21,22}.

The objective of this article is to determine the perception and assessment of Pharmacists by the medical and nursing staff in our hospitals.

recurren a sus servicios, si bien un reciente informe de la SEFH refleja una reducida presencia en las Urgencias hospitalarias. Hacen falta más estudios que valoren los resultados en salud y su repercusión económica.

PALABRAS CLAVE

Farmacéutico clínico; Urgencias; Encuesta; Equipo multidisciplinar; Seguridad del paciente

Farm Hosp. 2017;41(3):357-370

Methods

A descriptive multicenter study based on a survey targeted to the members of the Emergency staff, physicians and nurses, from hospitals with a reference pharmacist.

The survey design was based on the survey by Fairbanks and cols.²⁰, validated by its authors.

Some additional questions have been included regarding the characteristics of the hospital, the Emergency Department and physicians, and pharmacist activity:

- Teaching accreditation, private or public management, and number of hospital beds
 - Annual number of patients managed in Emergencies
 - Medical specialty, if any
 - Medication reconciliation
- The following have been excluded:
- Resuscitations and sedations involvement are not part of the clinical activities by Hospital Pharmacists in Spain.
 - Participation of residents in the survey, because medical training in Emergencies is not acknowledged as a MIR specialty.

The SurveyMonkey® tool has been used as electronic support.

The anonymous questionnaire has an estimated completion time of 10-15 minutes, and includes 14 sections classified into:

- Characteristics of survey participants and their institution. It includes dichotomous closed-ended questions (yes/no), multiple choice questions to select one option, and only medical specialty is open-ended.
- Perception of the Pharmacist activities in Emergencies regarding patient safety, in three sub-groups of questions with closed-ended answer selection, exclusive in the first (only *the most relevant activity*), and one or more for the two remaining sub-groups.
- Assessment of the role of the Pharmacist, with two sub-groups of seven questions with multiple answers and five possible options for each, according to the Likert Scale (1 = strongly agree, 5 = strongly disagree).

The link was sent to the SEFH mailing list. An explanatory test stated that the Emergency Pharmacist participants had to target the survey to this Unit staff, and confirm by e-mail its potential forwarding. In our hospi-

tal, the link and the relevant text were also sent in the same way.

Descriptive statistics were used for the analysis of results, presented through counts, percentages, and their corresponding 95% confidence intervals.

The "strongly agree" and "agree" answers have been summed up and grouped in one single category, as well as the "disagree" and "strongly disagree" answers.

Results

The survey link was sent to the SEFH members on April 15th 2016, and again one month afterwards. Access was available until June 30th 2016.

In our hospital, the survey was conducted earlier. The intention was to obtain the answers under the conditions in which the form had been designed, before the change in the management and structure of the Emergency Dept. Data were analyzed jointly for all participant hospitals.

In total, 835 surveys were sent, and 102 were completed (12%). One survey was considered invalid and discarded.

The Emergency Pharmacists from 20 hospitals confirmed their participations. By region, the participation was: Andalucía (2 hospitales), Aragón (2), Baleares (3), Canarias (1), Castilla-León (2), Cataluña (1), Galicia (1), Madrid (4), País Vasco (1), Valencia (2), Principado de Andorra (1).

A 72% of participants were physicians; 64% of the respondents were female, and 89% have over five years of experience in Emergencies (Table 1).

Fifty-eight physicians stated their specialty: 35 (47.9%) Family and Community Medicine specialists, 18 (24.7%) Internal Medicine Specialists, three Geriatricians, one Intensive Medicine Specialist, and one Occupational Medicine Specialist; five respondents considered themselves "Emergency Specialists", and the rest gave no answer.

Working centres were mostly public general hospitals, with post-graduate teaching accreditation.

Out of the participants, 81.3% stated working in Emergency Units with high care pressure, > 100,000 visits per year. Participants in hospitals with > 500 beds represented 42.2% of the sample.

Table 2 shows the perception by Emergency staff of the pharmacist activities associated with patient safety.

It was considered that the most relevant activities regarding safety were: medication reconciliation (40%), prescription validation (33%) and solution to consultations (23%). No differences were demonstrated by type of respondent.

The following activities conducted were valued: consultation solutions, according to 88% of participants, followed by prescription validation and medication reconciliation, with 77% and 70%, respectively.

Physicians perceived, to a higher extent than nurses, the continuous training by healthcare staff and the information provided to patients by pharmacists in the Emergency Department.

Three participants stated their lack of knowledge regarding these activities being developed in their department.

Regarding treatment validation, 63% of participants considered as a priority that pharmacists should always validate high-risk medications before administration, and 40% for those less used. 34% of participants thought that the Pharmacist should validate all prescriptions previously. Statistical significance is not reached.

Table 1. Demographics of survey participants

Demographics of participants	Total	%
Gender		
Male	37	36.3
Female	65	63.7
Experience in Emergencies		
0 to 5 years	12	11.8
to 10 years	20	19.6
6 to 10 years	70	68.6
Role		
Physician	73	71.6
Nurse	29	28.4
Medical Specialty		
Internal Medicine	18	24.7
Family and Community Medicine	35	47.9
Others	5	6.8
Not specified	15	20.6
The Hospital		
Management		
Public	100	9.0
Private	2	2.0
Care objectives		
General	101	99.0
Others	1	1.0
Hospital bed count		
<200	9	8.8
200 to 500	50	49.0
500 to 1.000	21	20.6
> 1.000	22	21.6
Patients seen per year		
< 100.000	21	18.8
≥ 100.000 to 200.000	56	50
> 200.000	35	31.3
Post-graduate training accreditation		
Yes	87	85.3
No	15	14.7

Table 2. Perception of the Pharmacist activities in Emergencies in terms of patient safety

Perception of Pharmacist activities in Emergencies in terms of patient safety	Total (n=102) No. (%)	CI 95%	Physicians (n=73) No. (%)	CI 95%	Nurses (n=29) No. (%)	CI 95%
Which of the following activities by the pharmacist do you think is the most relevant in terms of medication safety in Emergencies? (Please select one)						
Prescription validation	34 (33)	[24-43]	22 (30)	[19-41]	12 (41)	[22-60]
Consultation solution	23 (23)	[14-31]	14 (19)	[10-28]	9 (31)	[13-49]
Continuous training	3 (3)	[0-6]	3 (4)	[0-9]	0 (0)	-
Patient education	1 (1)	[0-3]	1 (1)	[0-4]	0 (0)	-
Medication reconciliation	41 (40)	[30-50]	33 (45)	[34-57]	8 (28)	[10-45]
Please state which of these activities are conducted at your hospital						
Prescription validation	79 (77)	[69-86]	58 (80)	[70-89]	21 (72)	[55-90]
Consultation solution	90 (88)	[82-95]	66 (90)	[83-97]	24 (83)	[68-97]
Continuous training	40 (39)	[30-49]	36 (49)	[38-61]	4 (14)	[0-27]
Patient education	39 (38)	[29-48]	34 (47)	[35-58]	5 (17)	[3-32]
Medication reconciliation	71 (70)	[61-79]	54 (74)	[64-84]	17 (59)	[40-78]
None of the above	3 (3)	[0-6]	2 (3)	[0-6]	1 (4)	[0-11]
Which of the following prescriptions should ALWAYS be validated by the Pharmacist before administration?						
All prescriptions	35 (34)	[25-44]	24 (33)	[22-44]	11 (38)	[19-57]
Only urgent prescriptions	5 (5)	[0-9]	3 (4)	[0-9]	2 (7)	[0-17]
Non-urgent prescriptions	15 (15)	[8-22]	13 (18)	[9-27]	2 (7)	[0-17]
High-risk medications	64 (63)	[53-72]	48 (66)	[54-77]	16 (55)	[36-74]
Rarely used medications	41 (40)	[31-50]	28 (38)	[27-50]	13 (45)	[26-64]

Table 3 shows that the Pharmacist improves care quality according to 89% of participants; 87% felt that safety was provided through prescription validation. They were considered useful for healthcare staff and patient training by 81% and 73%, respectively, and as an integral member of the Emergencies team by 77%.

Their actual presence made it easier for professionals to resort to their services, particularly in the case of physicians (84% vs. 52%).

Regarding their usefulness for treatment optimization (Table 4), physicians and nurses highlighted, in this order: information about interactions, dosing adjustment according to the clinical parameters of each patient, and selection of medications based on efficiency criteria (92%, 91% and 77%), while 53% pointed at selection of antimicrobial agents.

The information provided about the use of medications in specific situations, such as pregnancy or poisoning, was considered relevant by 90% and 87% of participants, respectively.

Discussion

The results obtained showed a positive perception of the Pharmacist by Emergencies professionals, who considered them as integral part of the multidisciplinary team, providing safety and improving patient care quality.

Data reinforced medication reconciliation and prescription validation as useful safety activities.

In the transition between levels of care, 34% of medication errors are clinically relevant and affect 45% of cases²³. The Emergency Department is a setting with a high risk of discrepancies and reconciliation errors, both at patient admission and discharge. Therefore, it is recommended that reconciliation takes place at both transition points. Its perception acknowledges the involvement by the Pharmacist in direct patient care.

Likewise, the importance of prospective validation of treatments is highlighted in our study, particularly in terms of high-risk medication, and drugs with less experience of use, consistent with the commitment by Emergencies to safety. It must be pointed out that a third of participants considered that all prescriptions should be validated before drug administration. However, this approach would be difficult, because it would clash with the acceptable delay and therefore, with patient safety.

The participation of Pharmacists in the multidisciplinary team and access to patient encourages their involvement in decisions about treatment in Emergencies. Unlike previous studies, of which none was located in our setting, decision-making based on clinical efficacy is valued over that based on economic reasons, as well

as the optimization of treatments adjusted to the clinical situation of the patient, and the information for an adequate use. The economic impact of those medications more frequently prescribed might not be taken into account in daily practice: this does not only involve the Emergency Unit, but also the next level of care after patient discharge. Undoubtedly, the optimization of costs is one of the tasks of the Emergency Pharmacists.

Only half of the sample considered that Pharmacist intervention was useful for antimicrobial agent selection. This assessment could be explained by the increasingly widespread presence of Infectious Disease Units and Antimicrobial Optimization Programs (PROA), to which Pharmacists have gradually been incorporated.

The lack of knowledge by some survey participants regarding the activities developed could be justified by

staff rotation and the Pharmacist / Emergency staff proportion, which is unfavourable to the first one.

The number of answers to the statements "I will contact a Pharmacist more when he is present at the Emergency Dept. vs. when I need to call the Pharmacy Dept." and "Or I would contact more frequently Pharmacists if they were present at the Emergency Dept." indicates that these have not been interpreted as mutually exclusive, but as representative of two potential situations at different moments.

The results obtained support the location of the Hospital Pharmacist in the Emergency Unit; they would be more frequently consulted if present, mostly by medical staff. Specifically, medication reconciliation and patient information and education must be developed *in situ*.

Table 3. Assessment of the role of the Pharmacist in Emergencies

In your experience:	Total (n=102) No. (%)	CI 95%	Physicians (n=73) No. (%)	CI 95%	Nurses (n=29) No. (%)	CI 95%
The presence of an Emergency Pharmacist improves quality of care						
Strongly agree / agree	91 (89)	[83-95]	69 (95)	[89-100]	22 (76)	[59-92]
Neutral	9 (9)	[3-14]	3 (4)	[0-9]	6 (20)	[5-36]
Disagree / strongly disagree	2 (2)	[0-5]	1 (1)	[0-4]	1 (4)	[0-11]
The Pharmacist is an integral part of the Emergency team						
Strongly agree / agree	79 (77)	[69-86]	60 (82)	[73-91]	19 (66)	[47-84]
Neutral	11 (11)	[5-17]	4 (6)	[0-11]	7 (24)	[8-41]
Disagree / strongly disagree	12 (12)	[5-18]	9 (12)	[5-20]	3 (10)	[0-22]
I will contact a Pharmacist more when he is present at the Emergency Dept. vs. when I need to call the Pharmacy Dept.						
Strongly agree / agree	76 (75)	[66-83]	61 (84)	[75-92]	15 (52)	[32-71]
Neutral	17 (16)	[9-24]	10 (13)	[6-22]	7 (24)	[8-41]
Disagree / strongly disagree	9 (9)	[3-14]	2 (3)	[0-7]	7 (24)	[8-41]
Or I would contact more frequently Pharmacists if he were present at the Emergency Dept. vs. having to call the Pharmacy Dept.						
Strongly agree / agree	84 (82)	[75-90]	63 (86)	[78-94]	21 (72)	[55-90]
Neutral	13 (13)	[6-19]	7 (10)	[3-17]	6 (21)	[5-36]
Disagree / strongly disagree	5 (5)	[6-92]	3 (4)	[0-9]	2 (7)	[0-17]
I feel higher safety when the Pharmacist validates medication prescriptions before their administration						
Strongly agree / agree	89 (87)	[81-94]	65 (89)	[82-96]	24 (83)	[68-97]
Neutral	9 (9)	[3-14]	6 (8)	[2-15]	3 (10)	[0-22]
Disagree / strongly disagree	4 (4)	[0-8]	2 (3)	[0-7]	2 (7)	[0-17]
The Pharmacist is useful for the continuous training of healthcare staff						
Strongly agree / agree	83 (81)	[74-89]	62 (85)	[77-93]	21 (73)	[55-90]
Neutral	14 (14)	[7-21]	9 (12)	[5-20]	5 (17)	[3-32]
Disagree / strongly disagree	5 (5)	[6-9]	2 (3)	[0-7]	3 (10)	[0-22]
In your experience: Emergency Pharmacist is useful for patient information and education regarding their treatments						
Strongly agree / agree	74 (73)	[64-81]	57 (78)	[68-88]	17 (59)	[40-78]
Neutral	19 (18)	[11-26]	12 (16)	[8-25]	7 (24)	[8-41]
Disagree / strongly disagree	9 (9)	[3-14]	4 (6)	[0-11]	5 (17)	[3-32]

Table 4. Usefulness of the Pharmacist for treatment optimization

The Pharmacist is useful in the following situations	Total (n=102) No. (%)	CI 95%	Physicians (n=73) No. (%)	CI 95%	Nurses (n=29) No. (%)	CI 95%
DOSING adjustment according to clinical parameters (renal impairment, liver impairment, etc.)						
Strongly agree / agree	93 (91)	[86-97]	67 (92)	[85-98]	26 (90)	[78-100]
Neutral	7 (7)	[2-12]	5 (7)	[0-13]	2 (6)	[0-17]
Disagree / strongly disagree	2 (2)	[0-5]	1 (1)	[0-4]	1 (4)	[0-11]
Selection of the appropriate ANTIMICROBIAL agent						
Strongly agree / agree	54 (53)	[43-63]	32 (44)	[32-55]	22 (76)	[59-92]
Neutral	33 (32)	[23-42]	28 (38)	[27-50]	5 (17)	[3-32]
Disagree / strongly disagree	15 (15)	[8-22]	13 (18)	[9-27]	2 (7)	[0-17]
Selection of OTHER MEDICATIONS						
Strongly agree / agree	71 (70)	[61-79]	50 (69)	[58-79]	21 (73)	[55-90]
Neutral	21 (20)	[13-29]	15 (21)	[11-30]	6 (21)	[5-36]
Disagree / strongly disagree	10 (10)	[4-16]	8 (10)	[4-18]	2 (6)	[0-17]
Consultation about medication INTERACTIONS						
Strongly agree / agree	94 (92)	[87-97]	70 (96)	[91-100]	24 (83)	[68-97]
Neutral	6 (6)	[1-11]	3 (4)	[0-9]	3 (10)	[0-22]
Disagree / strongly disagree	2 (2)	[0-5]	0 (0)	-	2 (7)	[0-17]
Consultation about medications during PREGNANCY						
Strongly agree / agree	92 (90)	[84-96]	66 (90)	[83-97]	26 (90)	[78-100]
Neutral	9 (9)	[3-14]	7 (10)	[3-17]	2 (6)	[0-17]
Disagree / strongly disagree	1 (1)	[0-3]	0 (0)	-	1 (4)	[0-11]
Consultation about medications in TOXICOLOGY						
Strongly agree / agree	89 (87)	[81-94]	63 (87)	[78-94]	26 (89)	[78-100]
Neutral	11 (11)	[5-17]	9 (12)	[5-20]	2 (7)	[0-17]
Disagree / strongly disagree	2 (2)	[0-5]	1 (1)	[0-4]	1 (4)	[0-11]
Decision-making on medications based on EFFICIENCY						
Strongly agree / agree	79 (77)	[69-86]	55 (75)	[65-85]	24 (82)	[68-97]
Neutral	14 (14)	[7-21]	13 (18)	[9-27]	1 (4)	[0-11]
Disagree / strongly disagree	9 (9)	[3-14]	5 (7)	[0-13]	4 (14)	[0-27]

Two studies have been recently published in the U.S.A.²⁴ and Canada²⁵, based on surveys to Emergency Pharmacists; the second study contained specific surveys for the Heads of the Emergency and Pharmacy Departments, respectively. The results obtained in the first study²⁴ showed that Pharmacists spend most of their time conducting clinical activities, such as treatment optimization and follow-up according to the clinical parameters and characteristics of patients, recommendations regarding poisoning cases, training for patients with selected conditions, and medication reconciliation, among others. In the Canadian study²⁵, pharmacists stated that the tasks more frequently conducted were prescription clarification, solution of problems, reconciliation, and dosing adjustments according to renal function. Approximately half of the Emergency specialists considered that the Pharmacist was a valued member of the team.

Both publications completed the information with the time spent and the actual presence of Hospital Pharmacists in Emergencies.

Our study has not considered the time of daily presence or regular location in the unit, which represents a limitation.

The 2015 Report on the Situation of Hospital Pharmacy Units in Spain: infrastructure, resources and activity showed the limited presence of Pharmacists at Hospital Emergency Units¹⁸:

- In one out of five Pharmacy Units there is a Pharmacist collaborating with Emergencies.
- In one out of four hospitals with > 500 beds, the Pharmacist is integrated in Emergencies; and in one out of three, they conduct clinical activity (*pharmaceutical care*).

In U.S.A., a national survey reported that a Pharmacist was assigned to Emergencies in 6.8% of hospitals

in 2008²⁶. In 2013, the majority of patients were managed by these professionals in 16.4% of hospitals²⁷. In 2015, around 80% of the Pharmacy Units with activity in Emergencies had a satellite pharmacy²⁴.

The differences in terms of management models and number of pharmacists in Emergencies between these countries are not an explanation for the reduced number of answers obtained in the present study. By hospitals, there is a 6% participation of the total 323 in the public network²⁸, very far from the number of centres with an Emergency Pharmacist¹⁸. There is no agreement about what should be considered an acceptable percentage of completion, though some authors report from 50 to 75%²⁹. Anyway, there has been a reduced participation, and there are no differences demonstrated between the nursing and the physician staff in most sections of this survey.

The form of communication used could also represent a limitation, for example if the available e-mail address had not been recently updated.

In our hospital, during the course of the study, there was a change in the management and structure of the Emergency Department, and an internal mobility process of nurses was solved; this could have had a negative impact on the number of participants.

The results of this study show the acceptance of Pharmacist by the Emergency staff, who know and value the functions conducted, and highlight the importance of their visible presence. However, new studies are required to assess health outcomes in our setting, and the saving in costs generated by the activity of the Emergency Pharmacist, with the aim to reinforce their widespread presence in the unit.

Acknowledgements

To the Emergency staff from the hospitals that have made possible to conduct this study.

To the Pharmacists of reference from the hospitals involved: Montserrat Alonso Díez (*Hospital de Basurto*, Bilbao), Hector Alonso Ramos (*Hospital Dr. Negrín*, Las Palmas de Gran Canaria), Javier Arenas Villafranca (*Hospital Costa del Sol*, Marbella), Cristina Bilbao (*Hospital Clínico San Carlos*, Madrid), Beatriz Calderon Hernanz (*Hospital Son Llàtzer*, Palma de Mallorca), David García González (*Hospital Clínico de Salamanca*), Milagros García Peláez (*Hospital Parc Tauli*, Sabadell), Raquel García Sánchez (*Hospital Gregorio Marañón*, Madrid), Esperanza Gil Mañez (*Hospital de Andorra*), M. José Gimeno Jorda (*Hospital de Poniente*, El Ejido), Oihana Horna Oreja (*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa*, Zaragoza), Ana López (*Hospital Clínico de Valladolid*); Juan Carlos Pérez Pons (*Hospital de Liria and Hospital Arnau de Vilanova*, Valencia), Margarita Prats Riera (*Hospital de Formentera, Hospital Can Misses*); Jose Manuel Real (*Hospital Miguel Servet*, Zaragoza), Rosario Santolaya Perrin (*Hospital Universitario Príncipe de Asturias*, Madrid), Paloma Sempe-re Serrano (*Hospital Universitario Lucus Augusti*, Lugo).

References

1. Thomasset K, Faris R. Survey of pharmacy services provision in the emergency department. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003;60:1561-4.
2. Juanes A. Los servicios de urgencias médicas: un nuevo reto para los farmacéuticos de hospital. *Atención Farmacéutica*. 2006;8:72-8.
3. Cobaugh DJ, Schneider SM. Medication use in the emergency department: why are we placing patients at risk? *Am J Health-Syst Pharm*. 2005;62:1832-3.
4. Lada P, Delgado G Jr. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated costs avoidance. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64:63-8.
5. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effects of clinical pharmacists on care in the emergency department: a systematic review. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66:1353-61.
6. Rothschild JM, Churchill W, Erickson A, Munz K, Schuur JD, Salzberg CA *et al*. Medication errors recovered by emergency department pharmacists. *Ann Emerg Med*. 2010;55:513-21.
7. Tomás-Vecina S, Sanchez-García L, Pascual-Arce B, Riera-Paredes I. Programa de intervención farmacéutica en el servicio de urgencias para mejorar la seguridad del paciente. *Emergencias*. 2010;22:85-90.
8. Patanwala AE, Sanders AB, Thomas MC, Acquisto NM, Weant KA, Baker SN *et al*. A prospective, multicenter study of pharmacist resulting in medication error interception in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;59:369-73.
9. Ucha-Samartin M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2012;24:96-100.
10. De Andrés-Lazaro AM, Sevilla-Sánchez D, Ortega-Romero MM, Codina-Jané C, Ribas-Sala J, Sánchez-Sánchez M. Evaluación de los acontecimientos adversos a medicamentos originados en el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:361-7.
11. Ucha-Samartin M, Pichel-Loureiro A, Vázquez-López C, Álvarez-Payero M, Pérez-Parente D, Martínez-López de Castro N. Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2013;37:59-64.
12. Piqueras Romero C, Calderón Hernanz B, Segura Frago A, Juárez González R, Berrocal Javato MA, Calleja Hernández MA. Ensayo clínico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto que tiene la intervención de un farmacéutico especialista en los problemas relacionados con la medicación de pacientes ancianos ingresados en una unidad de corta estancia de urgencias. *Emergencias*. 2015;27:364-70.
13. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on pharmacy services to the emergency department. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008;65:2380-3.
14. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on emergency medicine pharmacist services. *Am J Health-Syst Pharm*. 2011;68:e81-95.
15. Grupo RedFastER. Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Urgencias. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/redfaster/index.php> [acceso julio 2016].
16. Fitzgerald C, Welch S, Taylor S, Harding A, Graudins L, Lawrence D, *et al*. SHPA Committee of Specialty Practice in Emergency Medicine. SHPA Standards of Practice in Emergency Medicine Pharmacy Practice. *J Pharm Pract Res*. 2015;45:423-30.
17. Grupo RedFastER (SEFH). Conciliación de los medicamentos en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:204-17.
18. Informe 2015 sobre la situación de los servicios de Farmacia Hospitalaria en España: infraestructura, recursos y actividad. 2016. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf [acceso julio 2016].
19. Grupo de trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.

20. Fairbanks RJ, Hildebrand JM, Kolstee KE, Schneider SM, Shah MN. Medical and nursing staff highly value clinical pharmacist in the emergency department. *Emerg Med J*. 2007;24:716-8.
21. Coralic Z, Kanzaria HK, Bero L, Stein J. Staff perceptions of an on-site clinical program in an academic emergency department after one year. *West J Emerg Med*. 2005;15: 205-10.
22. Szczesiul JM, Fairbanks RJ, Hildebrand JM, Hays DP, Shah MN. Use of Clinical Pharmacists in Academic Emergency Departments *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66: 576-9.
23. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:397-403.
24. Thomas MC, Acquisto NM, Shirik MB, Patanwala AE. A national survey of emergency pharmacy practice in the United States. *Am J Health-Syst Pharm*. 2016;73:386-94.
25. Wanbon R, Lyder C, Villeneuve E, Shalansky S, Manuel L, Harding M. Clinical Pharmacy Services in Canadian Emergency Departments: A National Survey. *Can J Hosp Pharm*. 2015; 68:191-201.
26. Pedersen CA, Scheneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration-2008. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;59:369-73.
27. Pedersen CA, Scheneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing-2013. *Am J Health-Syst Pharm*. 2014;71:924-42.
28. Catálogo Nacional de Hospitales. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2016.pdf> [acceso junio 2016].
29. Draugalis JR, Coons SJ, Plaza CM. Best Practices for Survey Research Reports: A Synopsis for Authors and Reviewers. *Am J Pharm Educ*. 2008; 72:1-6.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La orientación clínica de los farmacéuticos de hospital hacia Urgencias, relativamente reciente^{1,2}, proporciona oportunidades de mejora en la calidad, seguridad y eficiencia en la atención a los pacientes³⁻¹².

La American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) ha definido la cartera de servicios de Farmacia en Urgencias y las guías que establecen las funciones del farmacéutico en esta unidad^{13,14}. En la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) se creó en 2006 el grupo de trabajo Farmacia Asistencial en Urgencias (RedFastER)¹⁵. Sus objetivos incluyen la mejora de calidad en la atención a los pacientes mediante el uso racional de los medicamentos, y la colaboración asistencial, docente y de investigación con otros profesionales sanitarios y sociedades científicas. Recientemente, la sociedad australiana ha publicado sus estándares de práctica al respecto¹⁶.

Resultado de la coordinación entre RedFastER y la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), el documento de consenso *Conciliación de los medicamentos en los servicios de Urgencias*¹⁷ tiene como objetivo fundamental prevenir y reducir errores de medicación como responsabilidad compartida entre los profesionales sanitarios.

Un reciente informe de la SEFH pone de manifiesto que la presencia de los farmacéuticos en las Urgencias hospitalarias sigue siendo escasa¹⁸. Este hecho resulta llamativo tratándose de unidades clínicas que constituyen entornos complejos con elevado riesgo de acontecimientos adversos: un 12%, según refiere el estudio EVA-DUR¹⁹, de los que el 24% son errores relacionados con la medicación; y evitables, alrededor del 70%.

A diferencia de otros servicios, los medicamentos se prescriben, dispensan y administran *in situ*, con gran prevalencia de órdenes verbales, especialmente en situaciones urgentes; se utiliza medicación intravenosa de alto riesgo en emergencias; hay una elevada presión asistencial y los pacientes, en tránsito, son atendidos en un corto período de tiempo.

Estos aspectos favorecen la aparición de incidentes y dificultan la validación de la medicación "a distancia", aspectos en los que puede intervenir el farmacéutico mejorando la calidad y la seguridad de la atención al paciente. Diferentes autores destacan su reconocimiento como miembro del equipo de Urgencias^{20,21,22}.

El objetivo de este trabajo es determinar la percepción y valoración del farmacéutico de Urgencias por el personal médico y de enfermería en nuestros hospitales.

Métodos

Estudio descriptivo multicéntrico basado en una encuesta dirigida a los miembros de la plantilla de Urgencias, médicos y personal de enfermería, de hospitales con farmacéutico de referencia.

La encuesta se ha diseñado a partir de la de Fairbanks y cols.²⁰, validada por los mismos autores.

Se han incluido algunas cuestiones adicionales relativas a las características del hospital, del servicio de Urgencias y de los médicos, y a la actividad del farmacéutico, respectivamente:

- Acreditación docente, dependencia funcional y número de camas del hospital.
- Número anual de pacientes atendidos en Urgencias.
- Especialidad médica, en su caso.
- Conciliación de medicación.

Se han excluido:

- Intervención en reanimaciones y sedaciones, que no forma parte en España de las actividades clínicas del farmacéutico de hospital.
- La participación de los residentes como encuestados, ya que la formación médica en Urgencias no está reconocida como especialidad MIR.

Como soporte electrónico se ha empleado la herramienta SurveyMonkey®.

El cuestionario, anónimo y con un tiempo estimado de cumplimentación de 10-15 minutos, consta de 14 apartados agrupados en:

- Características de los encuestados y de su centro de trabajo. Incluye respuestas cerradas dicotómicas (sí/

no), otras con varias opciones para elegir una, y abierta solo la especialidad médica.

- Percepción del trabajo del farmacéutico en Urgencias en relación con la seguridad del paciente, en tres subgrupos de preguntas con selección de respuestas cerradas, excluyentes en el primero (solo la *actividad más relevante*), y una o más para los dos subgrupos restantes.
- Valoración de la labor del farmacéutico, con dos subgrupos de siete cuestiones multirrespuesta y cinco posibles opciones, cada una, de acuerdo con la escala de Likert (1 = totalmente de acuerdo, 5 = en total desacuerdo).

El enlace se envió a la lista de correo de la SEFH. Un texto explicativo precisaba que, en caso de participación, el farmacéutico de Urgencias debía dirigir la encuesta al personal de esta Unidad y confirmar con un mail el posible reenvío. También en nuestro hospital se remitió del mismo modo el enlace y el texto correspondiente.

Se ha utilizado una estadística descriptiva en el análisis de resultados, que se presentan mediante los contajes, los porcentajes y los correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Las respuestas "totalmente de acuerdo" y "de acuerdo" se han sumado y se agrupan en una única categoría. E igualmente, "en desacuerdo" y "en total desacuerdo".

Resultados

El enlace a la encuesta se envió a los socios de la SEFH el 15 de abril de 2016 y, de nuevo, un mes después. El acceso ha estado disponible hasta el 30 de junio del mismo año.

En nuestro centro, la encuesta se adelantó. Se pretendía así obtener las respuestas en las condiciones en que se diseñó el formulario, antes del cambio en la dirección y organización del servicio de Urgencias. Los datos se han analizado en el conjunto de hospitales participantes.

Se ha enviado un total de 835 encuestas y contabilizado 102 cumplimentadas (12%). Se ha descartado una nula.

Han confirmado su participación los farmacéuticos de Urgencias de 20 hospitales. La procedencia por comunidad autónoma es: Andalucía (2 hospitales), Aragón (2), Baleares (3), Canarias (1), Castilla-León (2), Cataluña (1), Galicia (1), Madrid (4), País Vasco (1), Valencia (2); y un hospital del Principado de Andorra.

El 72% de los participantes son médicos. Un 64% de encuestados, mujeres. El 89% del total supera 5 años de experiencia en Urgencias (Tabla 1).

Indican su especialidad 58 médicos: 35 (47.9%) de medicina familiar y comunitaria, 18 (24.7%) de medicina interna, tres geriatras, un intensivista y un facultativo

de medicina del trabajo; cinco se declaran "urgenciólogos" y el resto no responde.

Los centros de trabajo pertenecen en su mayoría a hospitales públicos, generales y con acreditación docente postgrado.

El 81,3% indica trabajar en servicios de Urgencia con elevada presión asistencial, más de 100.000 visitas anuales. Los participantes de hospitales de más de 500 camas representan el 42,2%.

La tabla 2 muestra la percepción por los profesionales de Urgencias de las actividades del farmacéutico relacionadas con la seguridad del paciente.

Tabla 1. Características de los encuestados

Características de los encuestados	Total	%
Sexo		
Hombre	37	36,3
Mujer	65	63,7
Experiencia en Urgencias		
0-5 años	12	11,8
6-10 años	20	19,6
> 10 años	70	68,6
Estamento		
Médico	73	71,6
Enfermera	29	28,4
Especialidad médica		
Medicina Interna	18	24,7
Medicina de Familia y Comunitaria	35	47,9
Otras	5	6,8
No se especifica	15	20,6
El hospital		
Dependencia funcional		
Público	100	9,0
Privado	2	2,0
Finalidad asistencial		
General	101	99,0
Otras	1	1,0
Número de camas		
< 200	9	8,8
200 a 500	50	49,0
500 a 1000	21	20,6
> 1.000	22	21,6
Pacientes atendidos anualmente		
< 100.000	21	18,8
≥ 100.000 a 200.000	56	50
> 200.000	35	31,3
Acreditación docente postgrado		
Si	87	85,3
No	15	14,7

Se consideran más relevantes en seguridad la conciliación de medicación (40%), la validación de prescripciones (33%) y la resolución de consultas (23%). No se demuestran diferencias por estamento.

Se aprecian como actividades desarrolladas la resolución de consultas, según el 88%, seguida de la validación de prescripciones y la conciliación de medicación, 77% y 70%, respectivamente.

Los médicos perciben, más que enfermería, la formación continuada del personal sanitario y la información proporcionada a los pacientes por los farmacéuticos en Urgencias.

Tres participantes manifiestan desconocer que estas actividades se desarrollen en su servicio.

Respecto a la validación de tratamientos, el 63% considera prioritario que el farmacéutico valide siempre antes de su administración los medicamentos de alto riesgo, y los menos usados, el 40%. Un 34% opina que el farmacéutico debería validar previamente todas las prescripciones. No se detectan diferencias estadísticamente significativas.

La tabla 3 muestra que el farmacéutico mejora la calidad de la atención para el 89% de los encuestados. Al 87% del total les aporta seguridad con la validación de las prescripciones. Lo consideran útil en la formación del personal sanitario y de los pacientes, el 81 y el 73%, respectivamente, y es parte integral del equipo de Urgencias para el 77%.

Su presencia física facilita que los profesionales recurran a sus servicios, especialmente los facultativos (84 vs 52%).

En cuanto a su utilidad en la optimización de tratamientos (Tabla 4), médicos y enfermeras destacan, en este orden: la información referente a interacciones, el ajuste posológico a los parámetros clínicos de cada paciente y la selección de medicamentos basada en criterios de eficiencia (92, 91 y 77%). Un 53% señala la selección de antimicrobianos.

Consideran relevante la información proporcionada sobre empleo de medicamentos en situaciones concretas, como embarazo o intoxicaciones, el 90 y el 87%, respectivamente.

Discusión

Los resultados obtenidos muestran una percepción positiva del farmacéutico por los profesionales de Urgencias, quienes consideran que es parte integral del equipo multidisciplinar, aporta seguridad y mejora la calidad de la atención a los pacientes.

Los datos refuerzan la conciliación de la medicación y la validación de las prescripciones como actividades útiles en seguridad.

En la transición asistencial un 34% de los errores de medicación son clínicamente relevantes y afectan al

Tabla 2. Percepción de las actividades del farmacéutico en Urgencias en relación a la seguridad del paciente

Percepción de las actividades del farmacéutico en Urgencias en relación a la seguridad del paciente	Total (n=102) Nº (%)	IC 95%	Médico (n=73) Nº (%)	IC 95%	Enfermero (n=29) Nº (%)	IC 95%
¿Cuál de las siguientes actividades del farmacéutico cree usted que es la más relevante en relación a la seguridad de los medicamentos en Urgencias? (seleccione una)						
Validar las prescripciones	34 (33)	[24-43]	22 (30)	[19-41]	12 (41)	[22-60]
Resolver consultas	23 (23)	[14-31]	14 (19)	[10-28]	9 (31)	[13-49]
Formación continuada	3 (3)	[0-6]	3 (4)	[0-9]	0 (0)	-
Información al paciente	1 (1)	[0-3]	1 (1)	[0-4]	0 (0)	-
Conciliación de medicación	41 (40)	[30-50]	33 (45)	[34-57]	8 (28)	[10-45]
Indique cuál de esas actividades se realizan en su hospital						
Validar las prescripciones	79 (77)	[69-86]	58 (80)	[70-89]	21 (72)	[55-90]
Resolver consultas	90 (88)	[82-95]	66 (90)	[83-97]	24 (83)	[68-97]
Formación Continuada	40 (39)	[30-49]	36 (49)	[38-61]	4 (14)	[0-27]
Información al Paciente	39 (38)	[29-48]	34 (47)	[35-58]	5 (17)	[3-32]
Conciliación de Medicación	71 (70)	[61-79]	54 (74)	[64-84]	17 (59)	[40-78]
Ninguna de las anteriores	3 (3)	[0-6]	2 (3)	[0-6]	1 (4)	[0-11]
¿Cuál de las siguientes prescripciones debería SIEMPRE validar el farmacéutico antes de que se administren?						
Todas las prescripciones	35 (34)	[25-44]	24 (33)	[22-44]	11 (38)	[19-57]
Solo prescripciones urgentes	5 (5)	[0-9]	3 (4)	[0-9]	2 (7)	[0-17]
Prescripciones no urgentes	15 (15)	[8-22]	13 (18)	[9-27]	2 (7)	[0-17]
Medicamentos de alto riesgo	64 (63)	[53-72]	48 (66)	[54-77]	16 (55)	[36-74]
Medicamentos poco usados	41 (40)	[31-50]	28 (38)	[27-50]	13 (45)	[26-64]

Tabla 3. Valoración de la labor del farmacéutico en Urgencias

En su experiencia:	Total (n=102) Nº (%)	IC 95%	Médico (n=73) Nº (%)	IC 95%	Enfermero (n=29) Nº (%)	IC 95%
La presencia de un farmacéutico de urgencias mejora la calidad de la atención						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	91 (89)	[83-95]	69 (95)	[89-100]	22 (76)	[59-92]
Neutral	9 (9)	[3-14]	3 (4)	[0-9]	6 (20)	[5-36]
En desacuerdo o en total desacuerdo	2 (2)	[0-5]	1 (1)	[0-4]	1 (4)	[0-11]
El farmacéutico es una parte integral del equipo de urgencias						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	79 (77)	[69-86]	60 (82)	[73-91]	19 (66)	[47-84]
Neutral	11 (11)	[5-17]	4 (6)	[0-11]	7 (24)	[8-41]
En desacuerdo o en total desacuerdo	12 (12)	[5-18]	9 (12)	[5-20]	3 (10)	[0-22]
Contacto más con un farmacéutico cuando se encuentran en el servicio de urgencias a diferencia de cuando tengo que llamar a la farmacia						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	76 (75)	[66-83]	61 (84)	[75-92]	15 (52)	[32-71]
Neutral	17 (16)	[9-24]	10 (13)	[6-22]	7 (24)	[8-41]
En desacuerdo o en total desacuerdo	9 (9)	[3-14]	2 (3)	[0-7]	7 (24)	[8-41]
O bien, contactaría más con un farmacéutico si se encontrase en el servicio de urgencias a diferencia de tener que llamar a la farmacia						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	84 (82)	[75-90]	63 (86)	[78-94]	21 (72)	[55-90]
Neutral	13 (13)	[6-19]	7 (10)	[3-17]	6 (21)	[5-36]
En desacuerdo o en total desacuerdo	5 (5)	[6-92]	3 (4)	[0-9]	2 (7)	[0-17]
Me aporta seguridad cuando el farmacéutico valida las prescripciones de los medicamentos antes de que se administren						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	89 (87)	[81-94]	65 (89)	[82-96]	24 (83)	[68-97]
Neutral	9 (9)	[3-14]	6 (8)	[2-15]	3 (10)	[0-22]
En desacuerdo o en total desacuerdo	4 (4)	[0-8]	2 (3)	[0-7]	2 (7)	[0-17]
El farmacéutico es útil en la formación continuada del personal sanitario						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	83 (81)	[74-89]	62 (85)	[77-93]	21 (73)	[55-90]
Neutral	14 (14)	[7-21]	9 (12)	[5-20]	5 (17)	[3-32]
En desacuerdo o en total desacuerdo	5 (5)	[6-9]	2 (3)	[0-7]	3 (10)	[0-22]
En su experiencia. - El farmacéutico de urgencias es útil en la información y formación de los pacientes acerca de sus tratamientos						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	74 (73)	[64-81]	57 (78)	[68-88]	17 (59)	[40-78]
Neutral	19 (18)	[11-26]	12 (16)	[8-25]	7 (24)	[8-41]
En desacuerdo o en total desacuerdo	9 (9)	[3-14]	4 (6)	[0-11]	5 (17)	[3-32]

45% de los casos²³. Urgencias es un medio con riesgo elevado de discrepancias y errores de conciliación, tanto a la llegada como al alta del paciente. Por ello es recomendable que la conciliación tenga lugar en ambos puntos de transición. Su percepción reconoce la implicación del farmacéutico en la atención directa al paciente.

Destaca en nuestro estudio, así mismo, la trascendencia de la validación prospectiva de los tratamientos, especialmente de la medicación de alto riesgo y la de menor experiencia de uso, coherente con el compromiso de Urgencias con la seguridad. Es reseñable que un tercio de los encuestados opine que deberían validarse todas las prescripciones antes de la administración del fármaco. Sin embargo, esto es difícilmente abordable

porque entraría en conflicto con la demora admisible y, por tanto, con la seguridad del paciente.

La participación del farmacéutico en el equipo multidisciplinar y el acceso al paciente favorece la implicación en las decisiones sobre su tratamiento en Urgencias. A diferencia de los estudios previos, no localizado ninguno en nuestro medio, se valora más la toma de decisiones basadas en la eficacia clínica que la económica, la optimización de tratamientos ajustados a la situación clínica del paciente y la información para un uso adecuado. Tal vez no se esté teniendo en cuenta en la práctica diaria la repercusión económica de los medicamentos más frecuentemente prescritos: no solo afecta al servicio de Urgencias, sino también al siguiente nivel asistencial tras el

alta del paciente. La optimización de costes es, sin duda, una de las tareas del farmacéutico de Urgencias.

Solo la mitad de la muestra considera de utilidad la intervención en la selección de antimicrobianos. La presencia cada vez más extendida de las unidades de Enfermedades Infecciosas y los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), a los que se han ido incorporando los farmacéuticos, podrían explicar esta valoración.

El desconocimiento por algún encuestado de las actividades desarrolladas podría justificarse por la rotación del personal y la proporción farmacéutico/ plantilla de Urgencias, desfavorable al primero.

El número de respuestas a las consultas "Contacto más con un farmacéutico cuando se encuentran en el servicio de urgencias a diferencia de cuando tengo que llamar a la farmacia" y "O bien, contactaría más con

un farmacéutico si se encontrase en el servicio de urgencias" indica que no se han interpretado como mutuamente excluyentes, sino como representativas de dos situaciones posibles en momentos diferentes.

Los resultados obtenidos apoyan la ubicación en Urgencias del farmacéutico de hospital, al que se recurre con más frecuencia, sobre todo el personal médico, si está físicamente allí. Específicamente, la conciliación de medicación y la información y formación de los pacientes han de desarrollarse in situ.

Recientemente se han publicado dos estudios en EEUU²⁴ y Canadá²⁵ basados en encuestas a los farmacéuticos de Urgencias y, en el segundo estudio, se cursan, además, encuestas específicas a los jefes de los servicios de Urgencias y de Farmacia, respectivamente. Los resultados obtenidos en el primero²⁴ muestran que los farmacéuticos dedican la mayor parte de su tiempo a

Tabla 4. Utilidad del farmacéutico en la optimización de tratamientos

El farmacéutico es útil en las siguientes situaciones	Total (n=102) Nº (%)	IC 95%	Médico (n=73) Nº (%)	IC 95%	Enfermero (n=29) Nº (%)	IC 95%
Ajuste POSOLÓGICO a parámetros clínicos (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc)						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	93 (91)	[86-97]	67 (92)	[85-98]	26 (90)	[78-100]
Neutral	7 (7)	[2-12]	5 (7)	[0-13]	2 (6)	[0-17]
En desacuerdo o en total desacuerdo	2 (2)	[0-5]	1 (1)	[0-4]	1 (4)	[0-11]
Selección del ANTIMICROBIANO apropiado						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	54 (53)	[43-63]	32 (44)	[32-55]	22 (76)	[59-92]
Neutral	33 (32)	[23-42]	28 (38)	[27-50]	5 (17)	[3-32]
En desacuerdo o en total desacuerdo	15 (15)	[8-22]	13 (18)	[9-27]	2 (7)	[0-17]
Selección de OTROS MEDICAMENTOS						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	71 (70)	[61-79]	50 (69)	[58-79]	21 (73)	[55-90]
Neutral	21 (20)	[13-29]	15 (21)	[11-30]	6 (21)	[5-36]
En desacuerdo o en total desacuerdo	10 (10)	[4-16]	8 (10)	[4-18]	2 (6)	[0-17]
Consulta sobre INTERACCIONES de medicamentos						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	94 (92)	[87-97]	70 (96)	[91-100]	24 (83)	[68-97]
Neutral	6 (6)	[1-11]	3 (4)	[0-9]	3 (10)	[0-22]
En desacuerdo o en total desacuerdo	2 (2)	[0-5]	0 (0)	-	2 (7)	[0-17]
Consulta sobre medicamentos en el EMBARAZO						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	92 (90)	[84-96]	66 (90)	[83-97]	26 (90)	[78-100]
Neutral	9 (9)	[3-14]	7 (10)	[3-17]	2 (6)	[0-17]
En desacuerdo o en total desacuerdo	1 (1)	[0-3]	0 (0)	-	1 (4)	[0-11]
Consulta sobre medicamentos en TOXICOLOGÍA						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	89 (87)	[81-94]	63 (87)	[78-94]	26 (89)	[78-100]
Neutral	11 (11)	[5-17]	9 (12)	[5-20]	2 (7)	[0-17]
En desacuerdo o en total desacuerdo	2 (2)	[0-5]	1 (1)	[0-4]	1 (4)	[0-11]
La toma de decisiones de medicamentos basada en la EFICIENCIA						
Totalmente de acuerdo o de acuerdo	79 (77)	[69-86]	55 (75)	[65-85]	24 (82)	[68-97]
Neutral	14 (14)	[7-21]	13 (18)	[9-27]	1 (4)	[0-11]
En desacuerdo o en total desacuerdo	9 (9)	[3-14]	5 (7)	[0-13]	4 (14)	[0-27]

actividades clínicas como optimización y seguimiento de tratamientos, según los parámetros y características clínicas de los pacientes, recomendaciones en intoxicaciones, formación al paciente con patologías seleccionadas y conciliación de medicación, entre otras. En el estudio canadiense²⁵ los farmacéuticos señalan la clarificación de las prescripciones, resolución de problemas, conciliación y ajuste de pautas a la función renal como las tareas más frecuentemente desempeñadas. Aproximadamente la mitad de los responsables de Urgencias consideran al farmacéutico un valioso miembro del equipo.

Ambas publicaciones completan la información, con el tiempo dedicado y la presencia física de los farmacéuticos de hospital en Urgencias.

No se ha contemplado en nuestro estudio el tiempo de localización diaria o emplazamiento regular en la unidad, lo que supone una limitación.

El *Informe 2015 sobre la situación de los servicios de Farmacia Hospitalaria en España: infraestructura, recursos y actividad* refleja la reducida presencia de los farmacéuticos en las Urgencias hospitalarias¹⁸:

- Uno de cada cinco servicios de Farmacia dispone de un farmacéutico colaborando con Urgencias.
- En uno de cada cuatro hospitales con más de 500 camas el farmacéutico está integrado en Urgencias y en uno de cada tres, desarrolla actividad clínica (*atención farmacéutica*).

En EEUU, una encuesta nacional refería disponer de un farmacéutico asignado a Urgencias en un 6,8% de los hospitales en 2008²⁶. En 2013, en el 16,4%, la mayoría de los pacientes son atendidos por este profesional²⁷. En 2015, alrededor del 80% de los servicios de Farmacia con actividad en Urgencias dispone de una farmacia satélite²⁴.

Las diferencias en los modelos de gestión y en el número de farmacéuticos en Urgencias en uno y otro país no explican el reducido número de respuestas obtenidas en el presente estudio. Por hospitales, la participación corresponde a un 6 % del total de los 323 de la red pública²⁸, muy alejado del número de centros con farmacéutico de Urgencias¹⁸. No hay acuerdo sobre qué considerar un porcentaje aceptable de cumplimentación, aunque algunos autores refieren un 50-75%²⁹. En todo caso, la participación ha sido reducida y no se demuestran diferencias entre el personal de enfermería y el facultativo en la mayoría de los apartados de la encuesta.

El medio de difusión empleado ha podido resultar una limitación si no se actualizó recientemente la dirección de correo disponible, por ejemplo.

En nuestro hospital, durante el desarrollo del estudio, cambió la dirección y organización del servicio de Urgencias y se resolvió un proceso de movilidad interna de enfermería lo que ha podido repercutir negativamente en el número de participantes.

Los resultados de este trabajo muestran la aceptación del farmacéutico por la plantilla de Urgencias, que co-

noce y valora las funciones desempeñadas, y señala la importancia de su visibilidad. No obstante, hacen falta nuevos estudios que valoren en nuestro medio los resultados en la salud y los costes ahorrados y evitados por la actividad del farmacéutico de Urgencias, a fin de reforzar su presencia generalizada en el servicio.

Agradecimientos

Al personal de Urgencias de los hospitales que han facilitado la realización del estudio.

A los farmacéuticos de referencia de los hospitales participantes: Montserrat Alonso Díez (Hospital de Basurto, Bilbao), Héctor Alonso Ramos (Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria), Javier Arenas Villafranca (Hospital Costa del Sol, Marbella), Cristina Bilbao (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Beatriz Calderón Hernández (Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca), David García González (Hospital Clínico de Salamanca), Milagros García Peláez (Hospital Parc Tauli, Sabadell), Raquel García Sánchez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Esperanza Gil Mañez (Hospital de Andorra), M. José Gimeno Jorda (Hospital de Poniente, El Ejido), Oihana Horna Oreja (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza), Ana López (Hospital Clínico de Valladolid); Juan Carlos Pérez Pons (Hospital de Liria y Hospital Arnau de Vilanova, Valencia), Margarita Prats Riera (Hospital de Formentera, Hospital Can Misses); José Manuel Real (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), Rosario Santolaya Perrin (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid), Paloma Sempere Serrano (Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo).

Referencias

1. Thomasset K, Faris R. Survey of pharmacy services provision in the emergency department. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003;60:1561-4.
2. Juanes A. Los servicios de urgencias médicas: un nuevo reto para los farmacéuticos de hospital. *Atención Farmacéutica.* 2006;8:72-8.
3. Cobaugh DJ, Schneider SM. Medication use in the emergency department: why are we placing patients at risk? *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62:1832-3.
4. Lada P, Delgado G Jr. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated costs avoidance. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64:63-8.
5. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effects of clinical pharmacists on care in the emergency department: a systematic review. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:1353-61.
6. Rothschild JM, Churchill W, Erickson A, Munz K, Schuur JD, Salzborg CA *et al.* Medication errors recovered by emergency department pharmacists. *Ann Emerg Med.* 2010;55:513-21.
7. Tomás-Vecina S, Sanchez-García L, Pascual-Arce B, Riera-Paredes I. Programa de intervención farmacéutica en el servicio de urgencias para mejorar la seguridad del paciente. *Emergencias.* 2010;22:85-90.
8. Patanwala AE, Sanders AB, Thomas MC, Acquisto NM, Weant KA, Baker SN *et al.* A prospective, multicenter study of pharmacist resulting in medication error interception in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2012;59:369-73.
9. Ucha-Samartin M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias.* 2012;24:96-100.

10. De Andrés-Lazaro AM, Sevilla-Sánchez D, Ortega-Romero MM, Codina-Jané C, Ribas-Sala J, Sánchez-Sánchez M. Evaluación de los acontecimientos adversos a medicamentos originados en el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:361-7.
11. Ucha-Samartín M, Pichel-Loureiro A, Vázquez-López C, Álvarez-Payero M, Pérez-Parente D, Martínez-López de Castro N. Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2013;37:59-64.
12. Piqueras Romero C, Calderón Hernanz B, Segura Fragoso A, Juárez González R, Berrocal Javato MA, Calleja Hernández MA. Ensayo clínico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto que tiene la intervención de un farmacéutico especialista en los problemas relacionados con la medicación de pacientes ancianos ingresados en una unidad de corta estancia de urgencias. *Emergencias*. 2015;27:364-70.
13. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on pharmacy services to the emergency department. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008;65:2380-3.
14. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on emergency medicine pharmacist services. *Am J Health-Syst Pharm*. 2011;68:e81-95.
15. Grupo RedFastER. Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Urgencias. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/redfaster/index.php> [acceso julio 2016].
16. Fitzgerald C, Welch S, Taylor S, Harding A, Graudins L, Lawrence D, *et al.* SHPA Committee of Specialty Practice in Emergency Medicine. SHPA Standards of Practice in Emergency Medicine Pharmacy Practice. *J Pharm Pract Res*. 2015;45:423-30.
17. Grupo RedFastER (SEFH). Conciliación de los medicamentos en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:204-17.
18. Informe 2015 sobre la situación de los servicios de Farmacia Hospitalaria en España: infraestructura, recursos y actividad. 2016. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf [acceso julio 2016].
19. Grupo de trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
20. Fairbanks RJ, Hildebrand JM, Kolstee KE, Schneider SM, Shah MN. Medical and nursing staff highly value clinical pharmacist in the emergency department. *Emerg Med J*. 2007;24:716-8.
21. Coralic Z, Kanzaria HK, Bero L, Stein J. Staff perceptions of an on-site clinical program in an academic emergency department after one year. *West J Emerg Med*. 2005;15: 205-10.
22. Szczesiul JM, Fairbanks RJ, Hildebrand JM, Hays DP, Shah MN. Use of Clinical Pharmacists in Academic Emergency Departments *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66: 576-9.
23. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:397-403.
24. Thomas MC, Acquisto NM, Shirk MB, Patanwala AE. A national survey of emergency pharmacy practice in the United States. *Am J Health-Syst Pharm*. 2016;73:386-94.
25. Wanbon R, Lyder C, Villeneuve E, Shalansky S, Manuel L, Harding M. Clinical Pharmacy Services in Canadian Emergency Departments: A National Survey. *Can J Hosp Pharm*. 2015; 68:191-201.
26. Pedersen CA, Scheneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration-2008. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;59:369-73.
27. Pedersen CA, Scheneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing-2013. *Am J Health-Syst Pharm*. 2014;71:924-42.
28. Catálogo Nacional de Hospitales. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2016.pdf> [acceso junio 2016].
29. Draugalis JR, Coons SJ, Plaza CM. Best Practices for Survey Research Reports: A Synopsis for Authors and Reviewers. *Am J Pharm Educ*. 2008; 72:1-6.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Arocas Casañ V, Cabezuelo Escribano B, Garrido-Corro B, de la Cruz Murie P,
• Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA. Off-label and unlicensed drug use in
• a Spanish Neonatal Intensive Care Unit. Farm Hosp. 2017;41(3):371-381.

• Arocas Casañ V, Cabezuelo Escribano B, Garrido-Corro B, de la Cruz Murie P,
• Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA. Utilización de medicamentos fuera de ficha
• técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española.
• Farm Hosp. 2017;41(3):371-381.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit

Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española

Vicente Arocas Casañ¹, Belén Cabezuelo Escribano², Beatriz Garrido-Corro¹,
Pablo de la Cruz Murie¹, M.^a José Blázquez Álvarez¹ and M.^a Amelia de la Rubia Nieto¹

¹Pharmacy Department. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Universidad de Murcia (University of Murcia). Spain.

Abstract

Objective: To describe off-label and unlicensed drugs in clinical practice in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU).

Method: The design of the study was a descriptive and retrospective three months research in a NICU of a Spanish University Hospital. All prescriptions were classified as approved, off-label and unlicensed drug used, according to the information available on the Summary of Product Characteristics. Off-label drugs prescriptions were divided into four groups (dose, frequency, age and indication of use) depending on the reason of discontinuity.

Results: Forty-one neonates were included (46.3% premature patients) and a total of 273 drug prescriptions were evaluated. Of them, 53.1% (145) were classified as an approved drug prescriptions, 41.4% (113) were off-label use and 5.5% (15) were unlicensed drugs. 90.2% of the patients (37/41) received at least one off label prescription, with a median of 3 (range 1-7). Age was the foremost reason for off-label use (42.5%), followed by dose (31.0%), frequency (16.8%) and dose-frequency off-label drug use (8.8%). The last place was reserved for off-label drug use by indication (0.9%). Group J (corresponding with anti-infectives for systemic use) was the most frequently prescribed, with ampicillin (18.6%) and gentamicin (16.8%) as the drugs most commonly used as off-label prescriptions. Finally, caffeine citrate was the unlicensed drug most frequently prescribed.

Conclusion: Off-label and unlicensed drug use prescriptions in our NICU clinical practice are highly frequent as other authors have previously published in other countries where they were

Resumen

Objetivo: Describir la utilización de medicamentos fuera de ficha técnica (FFT) y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Método: Estudio descriptivo y retrospectivo realizado durante tres meses en la UCIN de un hospital público español. Las prescripciones se clasificaron según la ficha técnica oficial en tres grupos: dentro de ficha técnica, FFT y sin licencia. Las prescripciones FFT se clasificaron según la razón por la que no se ajustaban a ella en cuatro grupos: dosis, frecuencia, edad e indicación.

Resultados: Se incluyeron 41 neonatos (46,3% prematuros) y 273 prescripciones. De ellas, el 53,1% (145) se prescribieron según ficha técnica, el 41,4% (113) FFT y el 5,5% (15) sin licencia. El 90,2% de los pacientes (37/41) recibieron al menos un tratamiento FFT, con una media de 3 (rango 1-7). En el 42,5% de los casos la razón por la cual se consideró al fármaco FFT fue la edad, en el 31,0% la dosis, en el 16,8% la frecuencia, en el 8,8% la dosis y la frecuencia y en el 0,9% la indicación. El grupo terapéutico prescrito con más frecuencia fue el J (anti-infecciosos para uso sistémico), con ampicilina (18,6%) y gentamicina (16,8%) como fármacos más prescritos FFT. El fármaco sin licencia con mayor número de prescripciones fue la cafeína citrato.

Conclusiones: En nuestra UCIN la utilización de fármacos FFT y sin licencia es muy habitual y similar a la de otros países. La

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicentearocas@hotmail.com (Vicente Arocas Casañ).

Recibido el 24 de octubre de 2016; aceptado el 23 de diciembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10691



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

studied. Although there are few studies in newborn patients, both off-label and unlicensed drug prescriptions are commonly recommended in Paediatrics Guidelines.

KEYWORDS

Off-label use; Unlicensed drugs; Newborn; Neonatal Intensive Care Unit

Farm Hosp. 2017;41(3):371-381

Contribution to scientific literature

Although off-label and unlicensed drug use is very common in overall Paediatrics, and particularly in Neonatal Intensive Care Units, hereby we present the first article that collects the individual reality in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit since the change in legislation on 2009.

Our results confirm those obtained in other countries in our setting, and state the need for the Hospital Pharmacy Committees to prepare a protocol on the use of this type of drugs in these units where they are used in emergencies and they are part of daily practice.

Introduction

Hospitalized children are exposed to many types of medication¹. However, many of these drugs are frequently used in conditions different to those authorized in their product specifications, or even might not have any product specifications^{2,3,4}. Back in 1998, Turner defined off-label use as the use of authorized medications outside the terms of their product licence or their approval for marketing⁵. Off-label prescription was not a serious concern in Paediatrics until evidence started to demonstrate that the physiological response of children to many drugs differed significantly from that in adult patients. There is still insufficient information specific to the paediatric population about the optimal dose, pharmacokinetics, and potential adverse reactions of many drugs. This is probably caused by the lack of controlled clinical trials in the paediatric population, and the subsequent shortage of quantitative and qualitative data. Besides, there are various underlying reasons: ethical problems, mistrust of parents, lack of interest by the pharmaceutical industry (low profit and difficulties in developing paediatric formulations) and the limited funding by Government authorities⁶. Due to the lack of specific data from clinical trials in children, paediatricians can only take as reference the results of studies conducted in adult patients, even though children have a different metabolism. This means that the response to drugs will be unpredictable in almost all cases⁷. This problem will be increased by the lack of marketed formulations (syrups, solutions or suspensions) that allow to split the dose according to the wide range adequate for this population; and particularly in the case of newborns, the

mayoría de las prescripciones analizadas no disponen de estudios específicos en neonatos, aunque sí está ampliamente recomendado su uso en las guías de práctica clínica pediátricas.

PALABRAS CLAVE

Usos fuera de lo indicado; Fármacos sin licencia; Recién nacido; Unidad de cuidados intensivos neonatales

Farm Hosp. 2017;41(3):371-381

sub-group of patients more affected by the lack of technical information and adequate formulations⁸. This represents an ethical dilemma for clinicians, who must prescribe a medication without enough safety data, or even avoid its use, depriving the child of the potential therapeutic benefits which might sometimes be essential in order to treat their condition. The risks are increased in newborns, due to their physiological immaturity, and are higher in Neonatal Intensive Care Units (NICUs) due to various causes: multiple prescriptions, severe diseases in very immature pre-term babies, low weight at birth, and technological advances that have led to the survival of highly premature babies, with weeks of pregnancy previously incompatible with life.

In Spain, the process for approval of off-label medications must follow the guidelines by Royal Decree 1015/2009, of June, 19th, that regulates the availability of medications in special situations⁹, and by Royal Decree 16/2012, of April, 20th, with urgent measures to guarantee the sustainability of the National Health System and improve the quality and safety of its performance¹⁰. The latter Royal Decree transfers the responsibility for authorizing the prescription of a medication to be used in different situations to those stated in its product specifications to the Committee responsible for therapeutic protocols or equivalent collegiate organs in each Regional Government¹¹. However, all that has been previously stated does not apply to patients hospitalized in units such as NICUs, where the administration of medications is urgent, and off-label prescription is part of daily clinical practice.

The aim of this study was to describe the profile of off-label and unlicensed drug use in newborns at the NICU of a tertiary Spanish hospital.

Methods

A three-month observational, descriptive and retrospective study was designed, conducted in the NICU of a tertiary public hospital. The study included all patients admitted to this unit who received some medical treatment between November, 9th, 2015 and February, 9th, 2016. The following were excluded from the study: prescriptions of crystalloid fluids, plasma-expanding serums (except for albumin), parenteral nutrition, antiseptics, and heparins used to prevent catheter obstruction. New-

borns were divided into two groups: premature (gestational age < 37 weeks) and full-term newborns (gestational age \geq 37 weeks). The following data were recorded for each child: chronological age, gestational age, weight, and all prescriptions conducted during their stay at the NICU. The following data were recorded for each treatment: drug prescribed, formulation, administration route, dosing, frequency, and indication for prescription. All prescriptions were analyzed taking as a reference the formal product specifications for each medication, as approved by the Spanish Agency of Medicines and Health Products, and these were classified into three groups, according to the criteria published by Turner⁵: approved prescriptions according to label, off-label prescriptions, and unlicensed prescriptions. The prescriptions for medications not authorized by the Spanish Directorate-General of Pharmacy and Health Products were considered unlicensed prescriptions, including foreign drugs and compounded preparations, either prepared in the Pharmacy Unit or acquired from external companies. Additionally, off-label prescriptions were classified into four groups, based on the reason of disconformity with product specifications: dosing different to that approved, frequency different to that approved, age different to that approved or contraindicated, and indication different to that approved. The drugs prescribed were also analyzed according to the Anatomical, Therapeutic and Chemical classification system (ATC), established by the World Health Organization¹².

Throughout the study, all documents associated were kept safely and in a confidential manner, following the Data Protection Law. Given the observational and retrospective nature of the study, and the lack of intervention on patients, it was not considered necessary to request informed consent form or assessment by the Clinical Research Ethics Committee.

Results

During the three months of the study, 41 newborns were included; 46.3% of them were premature (Table 1). In total, 273 prescriptions were conducted (mean 6.65 ± 3.28 per patient) for 48 different drugs. From these, 53.1% (145) were approved prescriptions (according to product specifications), 41.4% (113) were prescribed off-label, and 5.5% (15) were prescriptions for unlicensed drugs in Spain (Figure 1). From all patients, 90.2% (37/41) received at least one off-label treatment, with a mean 3 off-label prescriptions per patient (range from 1 to 7). In 42.5% of cases, the reason for considering an off-label drug was patient age, on 31.0% it was due to the dose prescribed, on 16.8% frequency, on 8.8% dosing and frequency, and only in 0.9% of cases, the reason for off-label prescription was indication. The drugs with the highest number of off-label prescriptions were ampicillin (18.6%) and gentamicin (16.8%) (Ta-

ble 2). The therapeutic class according to the ATC code with the highest number of off-label prescriptions was Group J (Antiinfectives for systemic use) with over 50% of this type of prescriptions (see Figure 2). No statistically significant differences were found in the off-label prescription rate between full-term neonates and premature patients.

Regarding the prescription of unlicensed drugs, the most frequent was caffeine citrate for treatment of apnea syndrome in premature neonates (Table 3). All unlicensed medications were compounded preparations, and no foreign drugs were recorded during the period of the study.

Discussion

Despite of the limitation by being conducted in a single centre, ours is the only study conducted exclusively in a Spanish NICU during the past 10 years, and the first one since the change of legislation in 2009. There is a similar study available, which was conducted in the Hos-

Table 1. Demographic Details

Qualitative variables	n	%
Males	28	68%
Females	13	32%
Premature neonates (<37 weeks of gestation)	19	46.3%
Full-term neonates	22	53.7%
Low weight neonates	6	15%
Normal weight neonates	35	85%
Qualitative variables	mean \pm SD	range
Age (days)	52.8 \pm 8.84	3-96
Weight (kilos)	3.28 \pm 0.86	1.20-5.56
Gestational age (weeks)	35.9 \pm 4.22	26-41
Stay at NICU (days)	8.12 \pm 8.84	1-38

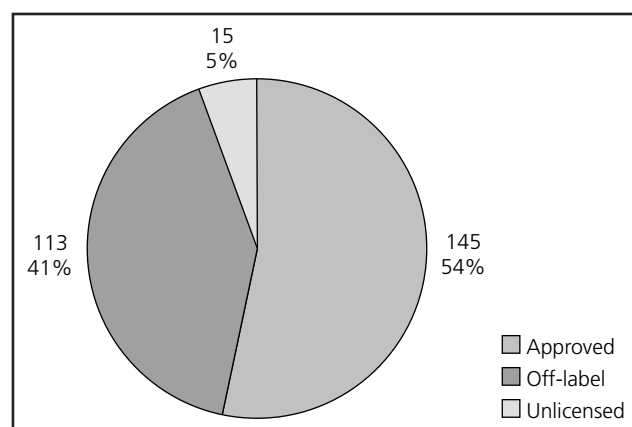


Figure 1. Prescription rate in terms of the product specifications of the drug.

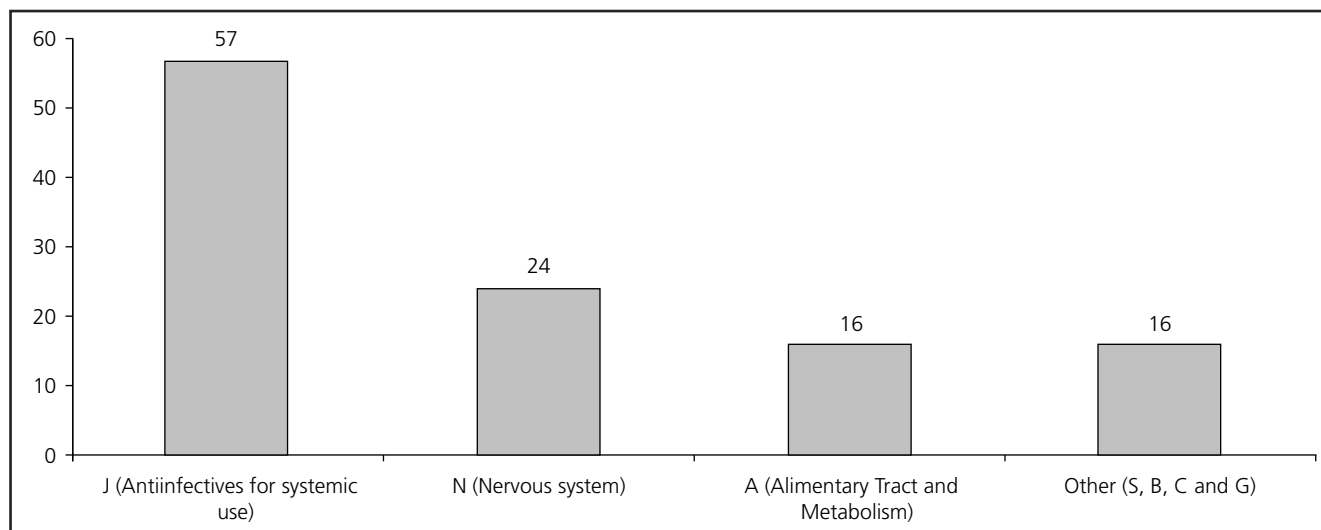
Table 2. Off-label prescriptions.

Drug	No. of off-label prescriptions	% of the total
Ampicillin	21	18.6%
Gentamicin	19	16.8%
Paracetamol iv/oral	10	8.8%
Cholecalciferol	10	8.8%
Amikacin	6	5.3%
Vancomycin	6	5.3%
Fentanyl	6	5.3%
Tobramycin	6	5.3%
Ferroglycine	4	3.5%
Multivitamin	4	3.5%
Cefotaxime	3	2.7%
Nystatin	3	2.7%
Dopamine	2	1.8%
Furosemide iv	1	0.9%
Cefazolin	1	0.9%
Liposomal amphotericin B	1	0.9%
Fast-acting insulin	1	0.9%
Clorazepate dipotassium oral	1	0.9%
Ketamine	1	0.9%
Levetiracetam iv	1	0.9%
Lidocaine iv	1	0.9%
Methadone iv	1	0.9%
Metamizole iv	1	0.9%
Midazolam iv	1	0.9%
Phenobarbital iv	1	0.9%
Ranitidine iv	1	0.9%
Total	113	100%

pital Vall d'Hebron¹³ in 2003, and a recent publication including patients admitted to the Neonatal and Paediatric ICUs of the *Hospital Universitario San Cecilio* in Granada¹⁴. Another pilot study conducted in the *Hospital Gregorio Marañón* (GM), included patients admitted only to the paediatric ICUs¹⁵. Besides, various series have been published for NICUs and Neonatology Units from other countries. In our study, 41.4% of prescriptions were considered off-label. This value is slightly lower to the one recorded in other series of patients admitted to neonatal ICUs, such as the 65% published for Estonia¹⁶, 62% for France¹⁷, 55% for the United Kingdom⁶, 50% for Italy³ or 47% for Australia¹⁸. The study conducted in the *Hospital Vall d'Hebron* in 2003 shows a 50% rate of off-label prescription, similar to the one in the studies conducted in the *San Cecilio* and GM Hospitals, both published in 2016, with 52% and 53.9% rates respectively, and to the rate in our own study (41.4%); therefore, there seem to have been very few changes to the situa-

Table 3. Unlicensed prescriptions

Drug	No. of unlicensed prescriptions	% of the total
Caffeine citrate	5	33.3%
Hydrocortisone suspension	3	20.0%
Morphine 0.1% vials	2	13.3%
Phenobarbital suspension	1	6.6%
Flecainide suspension	1	6.6%
Furosemide syrup	1	6.6%
L-Thyroxine syrup	1	6.6%
Tobramicine 15 mg/ml eye drops	1	6.6%
Total	15	100%

**Figure 2.** Off-label prescriptions by therapeutic category.

tion during the past decade. In the study at the *Hospital San Cecilio*, which included ≤ 14 -year-old children, the main reason for considering prescriptions as off-label was the dose prescribed; and in the study conducted in the GM Hospital (where the age range reached 18-year-old patients), the main reason for off-label use was the indication. In our case, as we only included newborn patients, age was the main reason for considering prescriptions as off-label. These results coincide with the articles published in France, Italy and Turkey, where only NICU patients were included.

In our study, the therapeutic category with more off-label prescriptions was the group of Antiinfectives for systemic use. Ampicillin, which is the antibiotic most frequently prescribed off-label, only has approved indication for $>$ one-year-old patients. However, paediatric clinical practice guidelines recommend its use in newborns, both for prophylaxis and treatment¹⁹. The case of gentamicin is different: although it has an approved indication for newborns, according to its product specifications it must be administered with an 8-hour interval; however, in our hospital, it was administered every 24 hours to full-term newborns, every 36 hours to premature patients between 32 and 36 weeks of gestational age, and every 48 hours to very premature patients (< 32 weeks), with pharmacokinetic monitoring required in some cases. These changes in frequency are also supported and included in protocols within the paediatric clinical practice guidelines²⁰. In studies conducted in other centres, antiinfectives are also the drugs most frequently prescribed off-label, though there are differences in the antibiotics used (benzylpenicillin, amikacin, tobramycin, meropenem, piperacillin/tazobactam, cefotaxime and vancomycin)^{3,6,13,21,22}. This heterogeneity in the use of antibiotics indicated that empirical treatments with these drugs are different between countries, and even between the NICUs in the same country. This is not a new finding, because there is no consensus based on clinical trials in favour of a specific antibiotic treatment for the prophylaxis and treatment of sepsis in newborns. Consequently, the selection of antibiotics will depend on the experience of the different physicians, and of the antibiotic policy of each hospital, rather than on comparative clinical trials.

Regarding unlicensed drugs, these are necessary when there are no adequate formulations for administration of doses for newborns or paediatric patients. One of the ways to obtain them is through compounded preparations. These medications can be prepared in the Hospital Pharmacy Units, or ordered from external companies authorized for this aim. In our study, the unlicensed drug more frequently prescribed was caffeine citrate; even though it has already been marketed in Spain, it is still used as compounded preparations in our hospital for efficiency reasons. Its main indication in newborns is to improve apnea syndrome in premature patients. Caffeine has been attributed an antagonist effect on adenosine receptors, with stimulating

effects on the Central Nervous System; specifically, it has been attributed properties for stimulating the respiratory centre, increase in ventilation, reduction of the threshold to hypercapnia, increase in response to hypercapnia, increase in the striated muscle tissue, reduction in diaphragm fatigue, increase in metabolism, and increase in oxygen use. The use of caffeine as compounded preparations has been a common practice during many years, and it has been continued for efficiency reasons, despite the launch of a registered medicinal product. In our study, the percentage of unlicensed drugs (5.5%) has also been lowered to the one published in other series: 10% in the United Kingdom⁶ and in France¹⁷, 11% in Australia¹⁸, 12% in Italy³, and 22% in Estonia¹⁶. These percentages are also influenced by the tradition in each country regarding the preparation of compounded preparations. Thus, in a Dutch study from 2001, there was a 41% rate of unlicensed treatments prepared by the Hospital Pharmacy for NICU patients⁷. In the *Hospital Vall d'Hebron*, the rate of unlicensed prescription was also superior to ours, with a 13% rate recorded. On the other hand, in the most recent studies, the rates recorded have been slightly inferior. Thus, we find 8.6% percentages in the study conducted in the Hospital GM, and 5% in the study at the *Hospital San Cecilio*, a rate similar to ours. This reduction in the frequency of unlicensed drugs prescribed since 2003 can be an indication of the increase in the number of marketed formulations available, which are adapted to paediatric dosing.

In addition, from a legal point of view, the use of off-label medications in Spain requires previous authorization by the Pharmacy Committees from the Regional Government. However, as demonstrated in our study, off-label prescription in NICUs is very common and urgent in most cases, because these are critical patients, and this makes unfeasible the requirement of a previous authorization for each individual case. For this reason, it would be convenient to try to include off-label use in the protocol, for those situations more frequently repeated, such as for example antibiotic treatment and prophylaxis for sepsis in newborns.

At international scope, both the European Medicines Agency (EMA) and the American Agency (FDA) have driven different measures to encourage clinical trials in paediatrics; however, for the time being, it does not seem that the results of these initiatives have led to an update in product specifications and their adaptation to critical newborn patients.

Authorship statement

Contribution by the authors:

Vicente Arocas Casañ: concept, design of the project, data collection, analysis and interpretation, writing the article.

Belén Cabezuelo Escribano: data collection and analysis and interpretation

Beatriz Garrido Corro: project design, data analysis and interpretation, writing the article and critical review.

Pablo de la Cruz Murie: project design, data collection and critical review.

M^a José Blázquez Álvarez and M^a Amelia de la Rubia Nieto: writing the article and critical review.

Conflict of interests

The authors hereby declare that there is no conflict of interests (see attached documents).

References

1. Kumar, Praveen *et al.* Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Current Patterns and Off-Label Use of Parenteral Medications. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 152(3): 412-5.
2. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009; 34(3): 277-87.
3. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, *et al.* Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007; 29(4): 361-7.
4. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci*. 2010; 32: 120-4.
5. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316: 343-5.
6. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999; 80: F142-5.
7. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001; 108: 1089-93.
8. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*. 1999; 104: 607-9.
9. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 174, (20 de julio de 2009).
10. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. *Boletín Oficial del Estado*, nº 98 (24 de abril de 2012).
11. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, De la Rubia Nieto MA, *et al.* Prescripción hospitalaria de medicamentos fuera de ficha técnica. *Farm Hosp*. 2016; 40(2): 63-78.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [16/12/2015; 26/8/2016]. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>
13. López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp*. 2005; 29(1): 26-9.
14. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero El y Ruiz-Extremera A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva*. 2016; 40(1): 1-8.
15. García López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, M. Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Anpediatr (Barc)*. 2017; 86(1): 28-36.
16. Lass J, Kaar R, Jogi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilization pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 1263-71.
17. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr*. 2000; 7: 143-7.
18. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002; 110: e52.
19. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Manuel de prescripción Pediátrica*. 15ª Ed. Mexico: Intersistemas S.A.; 2008.
20. Rylance G. *British National Formulary for children*. BMJ Publishing Group Ltd; 2006.
21. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 87-95.
22. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell C. Unlicensed and off-label drug use in a Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*. 2014; 103: 139-42.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

Aunque el uso de fármacos fuera de ficha técnica y sin licencia es muy habitual en pediatría en general, y en las unidades de cuidados intensivos neonatales en particular, se presenta el primer trabajo que recoge por separado la realidad en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española desde el cambio de legislación en 2009.

Nuestros resultados confirman los obtenidos en otros países de nuestro entorno, y evidencian la necesidad de que las Comisiones de Farmacia y Terapéutica protocolicen el uso de este tipo de fármacos en estas unidades en las que su uso es urgente y forman parte de la práctica habitual.

Introducción

Los niños hospitalizados están expuestos a muchos tipos de medicamentos¹. Sin embargo, muchos de éstos

se utilizan frecuentemente en condiciones diferentes a las autorizadas en la ficha técnica (FT) o incluso no disponen de ella^{2,3,4}. Ya en 1998, Turner definió el uso Fuera de Ficha Técnica (FFT) como la utilización de los medicamentos autorizados fuera de los términos de su licencia del producto o de la autorización de comercialización en lo que respecta a la dosis, la indicación, la edad y la vía de administración, y los fármacos sin licencia como los medicamentos sin autorización de comercialización⁵. La prescripción FFT no fue una preocupación seria en Pediatría hasta que la evidencia comenzó a demostrar que la respuesta fisiológica de los niños a muchos fármacos difiere significativamente de la de los adultos. Actualmente, la información específica en la población pediátrica acerca de la dosis óptima, la farmacocinética, y las posibles reacciones adversas de muchos fármacos sigue siendo insuficien-

te. Éste es, probablemente, el resultado de la falta de ensayos clínicos controlados en la población pediátrica y la consiguiente escasez de datos cuantitativos y cualitativos. Además, hay varias razones subyacentes: los problemas éticos, la desconfianza de los padres, el bajo interés de la industria farmacéutica (bajos beneficios y dificultades en el desarrollo de las formulaciones pediátricas) y la escasa financiación de las autoridades gubernamentales⁶. En ausencia de datos específicos extraídos de ensayos clínicos en niños, los pediatras sólo pueden basarse en los resultados de estudios realizados en adultos, a pesar de que los niños tienen un metabolismo diferente. Esto implica, que la respuesta a los fármacos es casi siempre impredecible⁷. Este problema se ve incrementado por la falta de fórmulas comercializadas (jarabes, soluciones o suspensiones), que permitan la dosificación fraccionada adecuada al amplio intervalo de dosificación propio de esta población, especialmente de los neonatos, que es el subgrupo que más se ve afectado por la falta de información técnica y de formulaciones adecuadas⁸. Esto representa un dilema ético para el clínico, que tiene que prescribir un medicamento sin suficientes datos de seguridad o incluso evitar su uso, privando al niño de los posibles beneficios terapéuticos que a veces pueden ser vitales para tratar su patología. Los riesgos se incrementan en los recién nacidos debido a su inmadurez fisiológica, siendo mayores en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) por varias razones: múltiples prescripciones, enfermedades graves en prematuros muy inmaduros, bajo peso al nacer y avances tecnológicos que han permitido la supervivencia de bebés muy prematuros, con semanas de gestación anteriormente incompatibles con la vida.

En España, el proceso de autorización de medicamentos en condiciones FFT debe seguir las directrices del RD 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales⁹ y del RD 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones¹⁰. Este último RD traslada la responsabilidad para autorizar la prescripción de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica a la Comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente de cada Comunidad Autónoma¹¹. Sin embargo, lo anteriormente expuesto resulta inviable en pacientes ingresados en unidades como las UCIN, en las que la administración de medicamentos es urgente y la prescripción FFT forma parte de la práctica habitual.

El objetivo de este estudio fue describir el perfil de utilización de medicamentos FFT y sin licencia en los recién nacidos en la UCIN de un hospital español de tercer nivel.

Métodos

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de tres meses de duración que se llevó a cabo en la UCIN de un hospital público de tercer nivel. Se incluyeron en este estudio todos los pacientes ingresados en esta unidad entre el 9 de noviembre de 2015 y el 9 de febrero de 2016 que recibieron algún tratamiento médico. Se excluyeron del análisis las prescripciones de sueros cristaloides, los sueros expansores del plasma (excepto albúmina), la nutrición parenteral, los antisépticos y las heparinas utilizadas para evitar la obstrucción del catéter. Los recién nacidos se dividieron en dos grupos: prematuros (edad gestacional < 37 semanas) y recién nacidos a término (edad gestacional ≥ 37 semanas). De cada niño se registraron la edad cronológica, la edad gestacional, el peso y todas las prescripciones realizadas durante su ingreso en la UCIN. De cada tratamiento se registró el fármaco prescrito, la presentación, la vía de administración, la dosis, la frecuencia, la duración y la indicación de la prescripción. Se analizaron todas las prescripciones tomando como referencia la FT oficial de cada medicamento aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, clasificándose éstas en tres grupos siguiendo los criterios publicados por Turner⁵: prescripciones según FT, prescripciones FFT y prescripciones sin licencia. Como prescripciones sin licencia se consideraron las de los medicamentos no autorizados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que incluyen las de los medicamentos extranjeros y las de las fórmulas magistrales, bien elaboradas en el Servicio de Farmacia o adquiridas de empresas externas. Además, las prescripciones FFT se clasificaron según la razón por la que no se ajustaban a la FT en cuatro grupos: dosis diferente a la aprobada, frecuencia diferente a la descrita, edad diferente a la aprobada o contraindicada, e indicación diferente a la aprobada. Los fármacos prescritos también se analizaron según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) establecido por la Organización Mundial de la Salud¹².

Durante el transcurso del estudio todos los documentos relacionados con el mismo estuvieron custodiados de manera segura y confidencial, siguiendo la Ley de protección de datos. Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo, y no existir ningún tipo de intervención sobre el paciente, no se consideró necesario solicitar el consentimiento informado ni su evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Resultados

Durante los tres meses del estudio se incluyeron 41 recién nacidos, el 46,3% de ellos prematuros (Tabla 1). Se realizaron 273 prescripciones (media de $6,65 \pm 3,28$ por paciente) de 48 fármacos diferentes. De ellas, el 53,1% (145) se prescribieron según FT, el 41,4% (113)

se prescribieron FFT y el 5,5% (15) fueron prescripciones de medicamentos sin licencia en España (figura 1). El 90,2% de los pacientes (37/41) recibió al menos un tratamiento FFT, con una media de 3 prescripciones FFT por paciente (rango 1-7). En el 42,5% de los casos la razón por la cual se consideró el fármaco FFT fue la edad de los pacientes, en el 31,0% fue la dosis prescrita, en el 16,8% la frecuencia, en el 8,8% dosis y frecuencia y sólo en el 0,9% el motivo de prescripción FFT fue la indicación. Los fármacos con más prescripciones FFT fueron ampicilina (18,6%) y gentamicina (16,8%) (Tabla 2). El grupo terapéutico según el código ATC con más prescripciones FFT fue el J (Antiinfecciosos para uso sistémico) con más del 50% de las prescripciones de este tipo (ver figura 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de prescripción FFT entre los recién nacidos a término y los prematuros.

En cuanto a las prescripciones de fármacos sin licencia, la que más se repitió fue la de cafeína citrato para el tratamiento del síndrome apneico del prematuro (Tabla 3). Todos los medicamentos sin licencia fueron fór-

mulas magistrales, no registrándose ningún medicamento extranjero durante el periodo de estudio.

Tabla 1. Datos demográficos

Variables cualitativas	n	%
Niños	28	68%
Niñas	13	32%
Prematuros (<37 semanas de gestación)	19	46,3%
A término	22	53,7%
Bajo peso	6	15%
Normopeso	35	85%
Variables cuantitativas	media ± DE	rango
Edad (días)	52,8 ± 8,84	3-96
Peso (kg)	3,28 ± 0,86	1,20-5,56
Edad gestacional (semanas)	35,9 ± 4,22	26-41
Estancia en UCIN (días)	8,12 ± 8,84	1-38

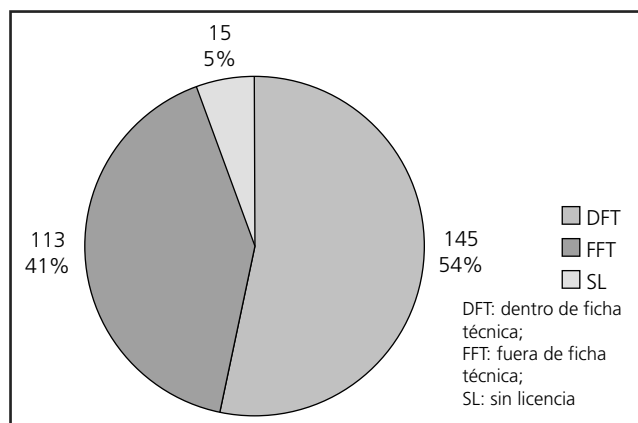


Figura 1. Tasa de prescripción según su adecuación a la ficha técnica.

Tabla 2. Prescripciones FFT

Fármaco	Nº de prescripciones FFT	% del total
Ampicilina	21	18,6%
Gentamicina	19	16,8%
Paracetamol iv/vo	10	8,8%
Colecalciferol	10	8,8%
Amikacina	6	5,3%
Vancomicina	6	5,3%
Fentanilo	6	5,3%
Tobramicina	6	5,3%
Ferroglicina	4	3,5%
Polivitamínico	4	3,5%
Cefotaxima	3	2,7%
Nistatina	3	2,7%
Dopamina	2	1,8%
Furosemida iv	1	0,9%
Cefazolina	1	0,9%
Anfoterinica B liposomal	1	0,9%
Insulina rápida	1	0,9%
Clorzepato dipotásico vo	1	0,9%
Ketamina	1	0,9%
Levetiracetam iv	1	0,9%
Lidocaína iv	1	0,9%
Metadona iv	1	0,9%
Metamizol iv	1	0,9%
Midazolam iv	1	0,9%
Fenobarbital iv	1	0,9%
Ranitidina iv	1	0,9%
Total	113	100%

Tabla 3. Prescripciones sin licencia (SL)

Fármaco	Nº de prescripciones SL	% del total
Cafeína citrato	5	33,3%
Hidrocortisona suspensión	3	20,0%
Morfina 0,1% ampollas	2	13,3%
Fenobarbital suspensión	1	6,6%
Flecainida suspensión	1	6,6%
Furosemida jarabe	1	6,6%
L-tiroxina jarabe	1	6,6%
Tobramicina 15 mg/ml colirio	1	6,6%
Total	15	100%

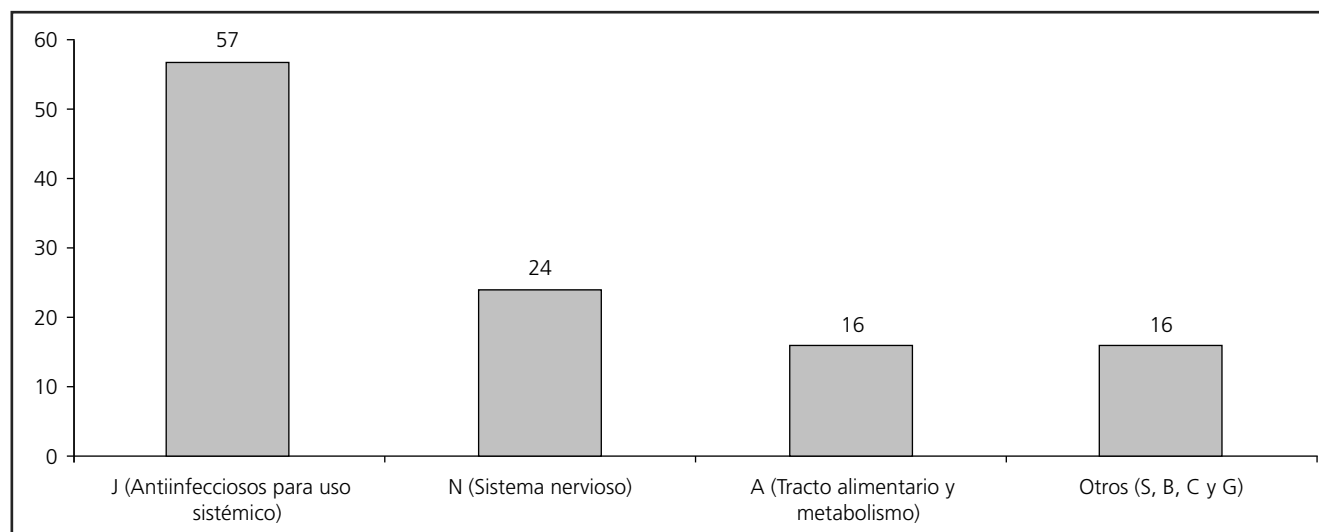


Figura 2. Prescripciones FFT por grupos terapéuticos.

Discusión

A pesar de la limitación de ser un estudio unicéntrico, el nuestro es el único realizado exclusivamente en una UCIN española en los últimos 10 años, y el primero desde el cambio de legislación de 2009. Se dispone de otro estudio similar realizado en el Hospital Vall d'Hebron¹³ en 2003 y de una reciente publicación que incluyó pacientes ingresados en las UCI neonatales y pediátricas del Hospital Universitario San Cecilio de Granada¹⁴. Otro estudio piloto realizado en el Hospital Gregorio Marañón (GM), incluyó pacientes ingresados únicamente en la UCI pediátrica¹⁵. Además, se han publicado varias series en UCIN y unidades de neonatología de otros países. En nuestro estudio el 41,4% de las prescripciones se consideraron FFT. Este porcentaje es ligeramente inferior al registrado en otras series de pacientes ingresados en UCI neonatales, como el 65% publicado en Estonia¹⁶, el 62% en Francia¹⁷, el 55% en Reino Unido⁶, el 50% en Italia³ o el 47% en Australia¹⁸. El estudio realizado en Vall d'Hebron en 2003, muestra una tasa de prescripción FFT del 50%, similar al de los estudios de los Hospitales San Cecilio y GM, ambos publicados en 2016, con tasas del 52% y 53,9% respectivamente y al de nuestro propio estudio (41,4%), por lo que parece que la situación ha cambiado muy poco en la última década. En el estudio del Hospital San Cecilio, que incluyó niños de hasta 14 años, la razón principal para que las prescripciones se consideraran FFT fue la dosis prescrita y en el realizado en el Hospital GM (donde el rango de edad llegaba hasta los 18 años) el principal motivo de uso FFT fue la indicación. En nuestro caso, al incluir únicamente pacientes recién nacidos, fue la edad la principal razón por la cual las prescripciones se consideraron FFT. Estos resultados coinciden con los trabajos publicados en Francia, Italia y Turquía en los que sólo se incluyeron pacientes de UCIN.

En nuestro estudio el grupo terapéutico con más prescripciones FFT fue el de los antiinfecciosos para uso sistémico. La ampicilina, que fue el antibiótico más prescrito FFT, sólo tiene indicación aprobada para mayores de un año. Sin embargo, las guías de práctica clínica pediátrica recomiendan su utilización en recién nacidos, tanto en profilaxis como en tratamiento¹⁹. Diferente es el caso de la gentamicina que, aunque si presenta indicación aprobada en recién nacidos, debe ser administrada según su FT con un intervalo de ocho horas; sin embargo en nuestro hospital se administró cada 24 horas en recién nacidos a término, cada 36 horas en prematuros entre 32-36 semanas de gestación y cada 48 horas en los pacientes muy prematuros (<32 semanas), con control farmacocinético en algunos de estos casos. Estos cambios de frecuencia también están avalados y protocolizados en las guías de práctica clínica pediátricas²⁰. En los estudios realizados en otros centros, los antiinfecciosos también son los fármacos más prescritos FFT, aunque existen diferencias en los antibióticos empleados (bencilpenicilina, amikacina, tobramicina, meropenem, piperacilina/tazobactam, cefotaxima y vancomicina)^{3,6,13,21,22}. Esta heterogeneidad en el uso de los antibióticos indica que los tratamientos empíricos con estos fármacos varían entre países e incluso entre las UCIN de una misma nación. Este hallazgo no sorprende, puesto que no existe consenso basado en ensayos clínicos a favor de un tratamiento antibiótico particular para la profilaxis y el tratamiento de la sepsis neonatal. Consecuentemente, la elección de los antibióticos depende de la experiencia de los diferentes facultativos y de la política antibiótica hospitalaria, más que de los estudios clínicos comparativos.

En cuanto a los fármacos sin licencia, éstos son necesarios cuando no existen formulaciones adecuadas para la administración de una dosis neonatal o pediátrica. Una de las formas de conseguir estas formulaciones es

a través de las fórmulas magistrales. Estas preparaciones pueden ser elaboradas en los Servicios de Farmacia de los Hospitales o encargadas a empresas externas acreditadas para ello. En nuestro estudio, el fármaco sin licencia más frecuentemente prescrito fue el citrato de cafeína que, aunque ya se encuentra comercializado en España, se sigue utilizando como fórmula magistral en nuestro hospital por razones de eficiencia. Su principal indicación en neonatos es aliviar el síndrome de la apnea del prematuro. A la cafeína se le ha atribuido un efecto antagonista de los receptores de la adenosina, con efectos estimulantes del Sistema Nervioso Central, y específicamente se le atribuyen propiedades de estimulación del centro respiratorio, aumento de la ventilación, disminución del umbral hasta la hipercapnia, aumento de la respuesta a la hipercapnia, aumento del tono del músculo esquelético, descenso de la fatiga del diafragma, aumento del metabolismo y elevación del consumo de oxígeno. El uso del citrato de cafeína como fórmula magistral, ha sido habitual durante muchos años, y se ha mantenido por razones de eficiencia, a pesar de la comercialización de una especialidad farmacéutica registrada. En nuestro estudio también ha resultado inferior el porcentaje de fármacos sin licencia (5,5%) en relación al publicado en otras series: 10% en Reino Unido⁶ y en Francia¹⁷, 11% en Australia¹⁸, 12% en Italia³ y 22% en Estonia¹⁶. Estos porcentajes están influenciados también por la tradición de cada país en la elaboración de fórmulas magistrales. Así, en un estudio holandés de 2001 se registró una tasa del 41% de tratamientos sin licencia elaborados por la farmacia del hospital para pacientes de la UCIN⁷. En el Hospital Vall d'Hebron la tasa de prescripción sin licencia también fue superior a la nuestra, registrando un 13%. En cambio, en los estudios más recientes, las tasas registradas han sido ligeramente inferiores. Así, encontramos porcentajes del 8,6% en el estudio llevado a cabo en el Hospital GM y del 5% en el trabajo del Hospital San Cecilio, tasa similar a la nuestra. Este descenso en la frecuencia de uso de fármacos sin licencia desde 2003 puede ser indicativo de que ha aumentado la cantidad de presentaciones comerciales disponibles adaptadas a las dosis pediátricas.

Por otro lado, desde el punto de vista legal, en España el uso de medicamentos en condiciones FFT precisa de una autorización previa por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de las Comunidades Autónomas. Sin embargo, como se demuestra en nuestro estudio, la prescripción FFT en las UCIN es muy habitual y casi siempre urgente, ya que se trata de pacientes críticos, lo que hace inviable su autorización previa de manera individualizada. Por ello, sería conveniente tratar de protocolizar el uso FFT en las situaciones que se repiten con más asiduidad, como por ejemplo el tratamiento y la profilaxis antibiótica de la sepsis del recién nacido.

A nivel mundial, tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la Agencia Americana (FDA) han impulsado diversas medidas para incentivar la realización de ensayos clínicos en pediatría aunque, de momento, los resultados de estas iniciativas no parecen haberse reflejado en la actualización de las fichas técnicas y su adecuación a los pacientes críticos recién nacidos.

Declaración de autoría

Contribución de los autores:

Vicente Arocas Casañ: concepción, diseño del trabajo, recogida de datos, análisis e interpretación de datos, escritura del artículo.

Belén Cabezero Escribano: recogida de datos, análisis e interpretación de datos.

Beatriz Garrido Corro: diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, escritura del artículo y revisión crítica.

Pablo de la Cruz Murie: diseño del trabajo, recogida de datos y revisión crítica.

M^a José Blázquez Álvarez y M^a Amelia de la Rubia Nieto: escritura del artículo y revisión crítica

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener (ver documentos anexos).

Referencias

1. Kumar, Praveen *et al.* Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Current Patterns and Off-Label Use of Parenteral Medications. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 152(3): 412-5.
2. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009; 34(3): 277-87.
3. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, *et al.* Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007; 29(4): 361-7.
4. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci*. 2010; 32: 120-4.
5. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316: 343-5.
6. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999; 80: F142-5.
7. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001; 108: 1089-93.
8. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*. 1999; 104: 607-9.
9. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 174, (20 de julio de 2009).
10. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. *Boletín Oficial del Estado*, nº 98 (24 de abril de 2012).

11. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, De la Rubia Nieto MA, *et al*. Prescripción hospitalaria de medicamentos fuera de ficha técnica. *Farm Hosp.* 2016; 40(2): 63-78.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [16/12/2015; 26/8/2016]. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>
13. López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp.* 2005; 29(1): 26-9.
14. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero El y Ruiz-Extremera A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva.* 2016; 40(1): 1-8.
15. García López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, M. Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Anpediatr (Barc).* 2017; 86(1): 28-36.
16. Lass J, Kaar R, Jogi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilization pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67: 1263-71.
17. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr.* 2000; 7: 143-7.
18. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2002; 110: e52.
19. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Manuel de prescripción Pediátrica.* 15ª Ed. Mexico: Intersistemas S.A.; 2008.
20. Rylance G. *British National Formulary for children.* BMJ Publishing Group Ltd; 2006.
21. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 87-95.
22. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell C. Unlicensed and off-label drug use in a Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica.* 2014; 103: 139-42.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- : Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Rodríguez Mateos ME,
- : Martínez Baulista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM.
- : Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study.
- : Farm Hosp. 2017;41(3):382-390.



ORIGINALES

Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study

Cristina Arroyo Álvarez¹, Lourdes Rodríguez Pérez², María Eugenia Rodríguez Mateos³,
María José Martínez Bautista⁴, Encarnación Benítez Rodríguez⁵ and José Manuel Baena-
Cañada²

¹School of Medicine, University of Cádiz. ²Department of Medical Oncology. University Hospital Puerta del Mar, Cádiz. ³Pharmacy Unit. University Hospital Puerta del Mar, Cádiz. ⁴Provincial Cancer Registry. Cádiz. Spain.

Abstract

Objective: The use of antineoplastic medicines in special situations is common in clinical practice; it is strongly regulated and there is little information on its outcomes. We have analysed such use and health outcomes.

Methods: All off-label cases between 2005 and 2015, with any type of cancer and in any stage were included. Health histories of a single health centre were reviewed to gather information on treatment features, response, survival, and toxicity.

Results: 85 men and 83 women, aged 56, had largely metastatic tumours treated with a median of 4 cycles (0-118) of chemotherapy, hormone therapy, or biotherapy, for palliative purposes between 1st and 4th lines (80% of cases). The subjective response rate was 32.5%, complete objective 1.9%, partial 8.8%, stabilisation 15.6%, progression 38.8%, and not assessable 35.1%. The median duration of response was 2.5 months (1-17), progression-free survival (PFS) 5 months (4 – 21.3), and overall survival (OS) 11 months (9.2-20.6). In the univariate analysis, performance status, treatment line, number of cycles, and type of response influenced on OS. In the multivariate model, the functional status (HR 0.36; CI 95% 0.17-0.77. P= 0.009) and number of cycles (HR 3.66; CI 95% 2.08-6.44. P= 0.0001) influenced independently on overall survival. The most frequent grade 3 and 4 toxicity were asthenia (19%), neutropenia (10.7%), and nausea and vomiting (8.9%).

Conclusions: Off-label antineoplastic drugs were mostly used in metastatic tumours, with little effectiveness. The

Efectividad y seguridad de los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso

Abstract

Objetivos: El uso de medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales es común en la práctica clínica, está fuertemente regulado y hay poca información sobre sus resultados. Hemos analizado su empleo y los resultados en salud.

Método: Se analiza una cohorte de todos los casos *off label* entre 2005 y 2015, en cualquier cáncer y estadio. Se revisaron historias de salud de un centro para extraer información sobre tratamiento, respuesta, supervivencia y toxicidad.

Resultados: 85 hombres y 83 mujeres, de 56 años de mediana de edad, tenían mayoritariamente tumores metastásicos tratados con una mediana de 4 ciclos (0-118) de quimioterapia, hormonoterapia o bioterapia, con finalidad paliativa entre 1.^a y 4.^a línea (80% de casos). La tasa de respuesta subjetiva fue 32,5%, objetiva completa 1,9%, parcial 8,8%, estabilización 15,6%, progresión 38,8% y no valorable 35,1%. La mediana de duración de la respuesta fue 2,5 meses (1-17), de supervivencia libre de progresión (SLE) 5 meses (4 – 21,3) y global (SG) 11 meses (9,2-20,6). En el análisis univariante, el estado funcional, la línea de tratamiento, el número de ciclos y el tipo de respuesta influyeron en la SG. En el modelo multivariante, el estado funcional (HR 0,36; IC 95% 0,17-0,77. P= 0,009) y el número de ciclos (HR 3,66; IC 95% 2,08-6,44. P= 0,0001) influían de forma independiente en la SG. La toxicidad grado 3 y 4 más frecuente fue la astenia (19%), la neutropenia (10,7%) y la emesis (8,9%).

Conclusiones: Los medicamentos antineoplásicos en situaciones especiales de uso se emplearon mayoritariamente en tumores

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josem.baena.sspa@juntadeandalucia.es (José Manuel Baena-Cañada).

Recibido el 2 de enero de 2017; aceptado el 31 de enero de 2017.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10745



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

functional status must be considered to select the patients to be treated.

KEYWORDS

Chemotherapy; Compassionate use trials; Medication prescriptions; Off-label drugs; Off-label prescribing; Oncology

Farm Hosp. 2017;41(3):382-390

Contribution to scientific literature

It is known that off-label antineoplastic drugs represent 6.7–33.2% of all prescriptions in patients with cancer in Western countries and are mainly used in patients with advanced cancer and there is some concern about their actual effectiveness and safety. In our context, their use is less frequent than the one described in literature; they were mostly used in metastatic tumours, with relatively little effectiveness and the patient's performance status must be taken into account to select the patients to be treated in order to optimise their effectiveness and safety.

Introduction

Antineoplastic drugs, like all medicines, require authorization from the pertinent regulatory agency to be commercialised. Such authorization allows oncologists to prescribe them once their efficacy and safety have been assessed favourably. It is possible to use a drug beyond therapeutic indications or conditions of use approved in the summary of product characteristics. If there are preliminary data on the efficacy of an antineoplastic agent but the drug is still under clinical research, the patient may access it through participation in a clinical trial, by means of compassionate use or expanded access¹. On other occasions, there is no therapeutic alternative for a specific patient and the oncologist suggests the use of medicines in conditions different from those authorised in the data sheet². Finally, antineoplastic drugs authorised in a nearby country or which will be commercialised soon in Spain, may also be prescribed as foreign medicines³. These three cases were regulated by Royal Decree 1,015/2,009⁴, but there is a fourth case: the medicine is authorised in Spain, but the Pharmacy and Therapeutics Committee of the pertinent centre has not authorised its use within the local environment.

Little is known about the health outcomes of the use of oncological treatments in special situations. Their exceptional nature and the absence of authorised therapeutic alternatives increase the uncertainty of whether their use is actually beneficial for patients. Since the palliative systemic treatment authorised within the context of metastatic disease in patients with adult solid tumours is frequently ineffective, the decision to use

metastásicos, con poca efectividad. El estado funcional debe ser tenido en cuenta para seleccionar los pacientes a tratar.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos fuera de indicación; Oncología; Prescripción de medicamentos; Prescripción en condiciones diferentes; Quimioterapia; Uso compasivo

Farm Hosp. 2017;41(3):382-390

off-label antineoplastic agents is always controversial and difficult to make. Most studies on the off-label use of drugs only analyse frequency of use and drug type or they show different positions from the different groups involved, among which there are usually conflicts (consultants, doctors, pharmacists, pharmaceutical industry, and patients)⁵⁻¹⁰.

The purpose of this work is to retrospectively analyze the health outcomes in a group of oncological patients treated with off-label antineoplastic drugs at a single centre, describing the type of special use situation, response rate, survival, and toxicity.

Method

It is a descriptive, observational, retrospective, single-centre study performed with the cooperation of the Department of Medical Oncology and the Pharmacy Unit, of all consecutive cases in which antineoplastic drugs were administered in special use situations in the Department of Medical Oncology at a university hospital in the last ten years.

The subjects of this study were patients with any type of tumour and in any stage to whom antineoplastic medicines were administered in special use conditions in the last ten years. Special situations included the compassionate use of investigational drugs, the use of medicines in conditions different from those authorised in the summary of product characteristics (off-label due to prescriptions, route of administration, dosage, or administration frequency different from those approved), the use of foreign medicines, which medicines will be commercialised in Spain but are already authorised in a nearby country and, finally, the use of medicines approved in Spain but not included in the hospital's pharmaceutical guide.

Patients could be men and women. They had to be of legal age and must have been evaluated by the Pharmacy Committee with a positive assessment of the application for antineoplastic medicines in a special use situation and treated in the Department of Medical Oncology of the centre between 1 January 2,005 and 31 December 2,014.

Patients from the Pharmacy Unit's database were identified. Data related to patients and the treatment administered were collected retrospectively from the

Medical Oncology case histories (up to year 2,010 they were stated on paper and from year 2.010 they were digital). Access to digital histories was immediate and paper histories were requested from the centre's documentation service. A database was created with SPSS version 15, where the variables to be analysed were transcribed.

Independent variables related to patients were age, sex, performance status measured by the ECOG scale¹¹, comorbidity measured by the Charlson index¹², type of cancer according to the third edition of the International Classification of Diseases for Oncology¹³, and tumour stage pursuant to the AJCC (American Joint Committee on Cancer) classification¹⁴. Independent variables related to treatment were treatment type (chemotherapy, hormone therapy, biological therapy, and immunotherapy), drug name, treatment purpose (adjuvant, neoadjuvant, palliative), treatment line, number of cycles (when treatment was oral and daily, a month of treatment was deemed a cycle), dose reduction, dose delay, type of special situation, and prescribing oncologist.

Dependent variables analysed were survival, response to treatment, and toxic effects. Overall survival (OS) was defined as the time period running from commencement of treatment in a special situation to death due to any cause or last contact with patient. Disease-free survival (DFS) was defined as the time period running from commencement of treatment to relapse (adjuvant context of early-onset disease). Progression-free survival (PFS) was calculated measuring the time between commencement of treatment and progression of the tumoural disease (palliative context of metastatic disease). Duration of response was the time period from the moment response to treatment is demonstrated to progression. They were measured in months. To know patients' vital status, the National Death Index, Ministry of Health and Social Affairs, was consulted. The response to treatment according to changes in size was classified in complete, partial, stable, or progression following the RECIST 1.1 requirements¹⁵. Toxicity was classified into categories according to pathophysiology and anatomy, and severity, following the Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (CTCAE)¹⁶. Only serious toxicity was collected (grades 3 and 4).

A descriptive analysis of variables was performed. For the comparison of qualitative variables, the chi-square test was applied, as corrected by Fisher, and for quantitative variables, the t-test was used. For the calculation of survival, the Kaplan Meyer method¹⁷ was applied and the Log-Rank test¹⁸ was employed to compare survival curves. A multivariate analysis was further performed through the Cox method (proportional hazard model) for survival. The best predictive model was reached for the inclusion or exclusion of variables of interest. For the statistical data analysis, SPSS version 15 was used. In the statistical analysis, $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Puerta del Mar of Cádiz and has been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1,964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study formal consent is not required.

Registered on the website of the Spanish Agency for Medicines and Health Products with JBC-ABI-2016-01 code.

Results

196 case histories of patients evaluated by the Pharmacy Committee after application for Medical Oncology service were studied. Out of the 196 applications, 168 (86%) were approved and 154 patients (92%) received at least a dose of medicine in special situations. Figure 1 describes the study flow chart. The median follow-up was 11 months (range 0-116 months).

The features of the 168 patients having an application approved by the Pharmacy Committee are shown in Table 1. Features of treatments are stated in Table 2.

Only 8 patients received off-label medicines drugs as adjuvant treatment. They were 8 women treated with trastuzumab in 2,005. Two of them recurred, one of them after 55 months and the other one, after 71 months. One of them died after 77 months of cancer.

In 160 patients with stage IV or recurrent cancer, a subjective response (patient's improved symptoms) was observed in 52 patients (32.5%). As regards the objective response rate, there were 3 complete responses (1.9%) and 14 partial responses (8.8%), with an overall response rate of 10.7%. Other 25 patients (15.6%) showed a stable disease and in 62 cases (38.8%) the response was deemed progression. Response was not assessable in 56 patients (35.1%). In responding patients the median duration of response was 2.5 months (range 1-17 months).

The median progression-free survival in 92 assessable patients was 5 months (range: 1 – 92) and the median overall survival in 138 assessable patients was 11 months (4-92). Figure 2 represents the progression-free survival and overall survival curves.

In the univariate analysis, the performance status variable measured by the ECOG scale influenced on overall survival, patients with higher functional impairment (ECOG 2 and 3) having worse survival in comparison to patients with better performance status (ECOG 0 and 1) (hazard ratio -HR- 0.41; confidence interval -CI- 95% 0.25-0.68. $P = 0.001$). Patients who received off-label drug in the first or second line also enjoyed higher survival than patients who received them in subsequent lines (HR 0.64; CI 95% 0.49-0.93. $P = 0.02$). Patients who received less cycles of off-label drugs (1 to 2 cycles) had shorter survival than those who received more cycles (3 or more); HR was 3.67 (CI 95% 2.51-5.37. $P = 0.0001$). Finally, patients with partial response (HR 0.23; CI 95% 0.11-0.45.

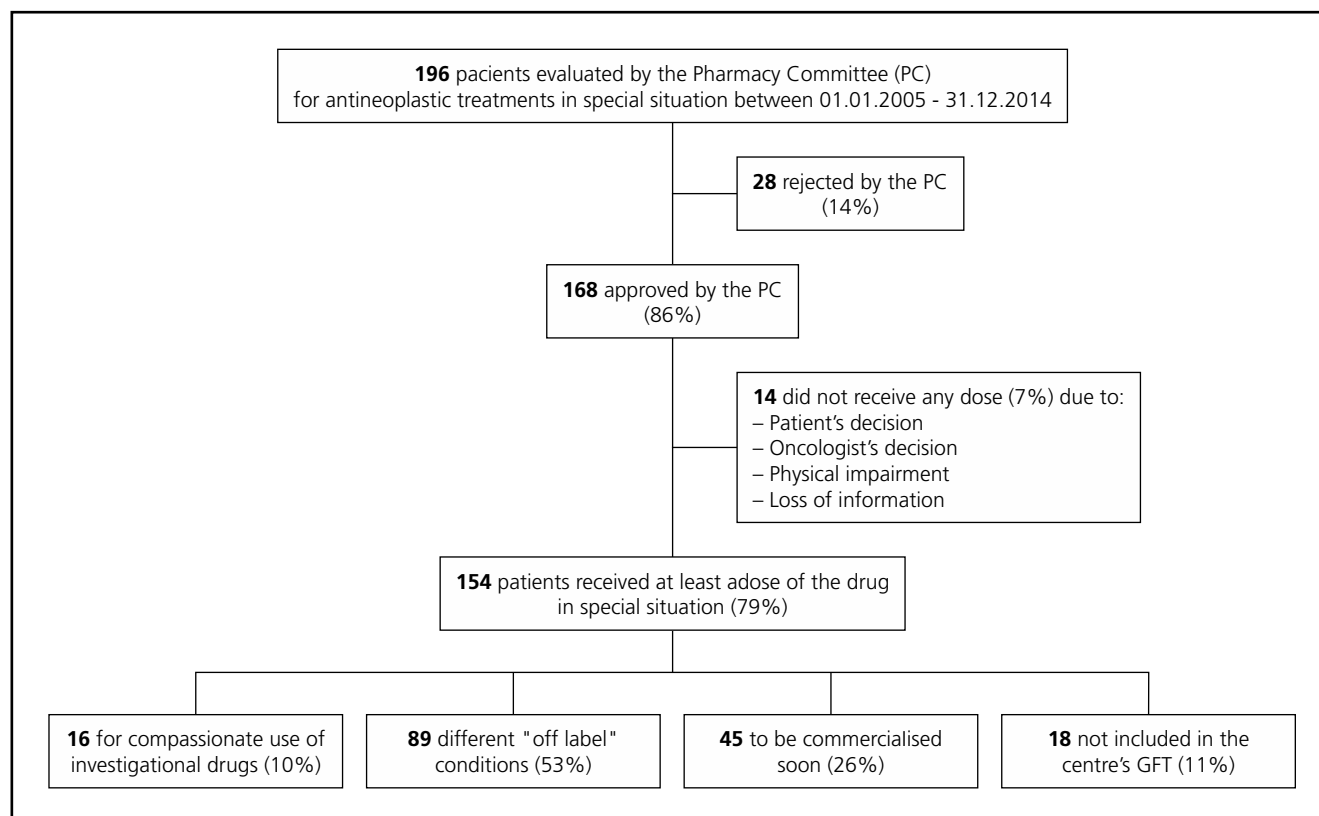


Figure 1. Flow chart.

$P=0.0001$), stabilization (HR 0.17; CI 95% 0.09-0.32. $P=0.0001$), or progression (HR 0.44; CI 95% 0.28-0.69. $P=0.0001$) enjoyed better survival than patients not assessable for response (Table 3). In the multivariate model, age being an adjustment variable, the performance status (HR 0.36; CI 95% 0.17-0.77. $P=0.009$) and the number of cycles (HR 3.66; CI 95% 2.08-6.44. $P=0.0001$) influenced independently on overall survival.

Grades 3 and 4 toxic effects in 139 patients assessable for safety are stated in Table 4. The most frequent grade 3 and 4 toxicity were asthenia (19%), neutropenia (10.7%), and nausea and vomiting (8.9%).

Discussion

The most-represented tumours in our study were central nervous system, followed by colorectal, head and neck, and breast, more frequently treated with biological therapy followed by chemotherapy. Most of them (53%) received treatment in off-label (different condition) special situations between the first and third lines of treatment (67.8%), receiving a median of 4 cycles, and dose delays, reduction, and treatment interruptions being frequent; 8% did not receive any dose. They were mostly used for palliative purposes in metastatic or recurrent tumours, with little effectiveness (it being still less if the patient's functional status was impaired) and with toxic effects within the frequency and intensity to

be expected in the daily medical care context of cancer treatment. In fact, there is final evidence that although palliative chemotherapy is used to improve quality of life in patients with advanced cancer, its use does not improve quality of life near death in patients with regular or poor functional status and it worsens quality of life in patients with a good functional status¹⁹.

Use of antineoplastic drugs in special use situations is widespread although there is variability in frequency of indication. Our experience is far from others in the Western world where off-label prescriptions represent 6.7–33.2% of all prescriptions^{2,10,20}. In our case, they involve 2.5% of all antineoplastic treatment indications only (around 800 patients per year are treated with intravenous or oral antineoplastics at our centre, out of which only a median of 20 patients per year are in special situations).

Our study coincides with others in that most off-label prescriptions in patients with cancer were indicated for palliative purposes, in some cases related to clinical benefit and in others, not². There is some discussion on which parameters-to-be-analysed must be employed to suggest a drug for regulatory approval within the context of metastatic cancer treatment. Overall survival is the optimal goal, the response rate and progression-free survival being admitted, with some controversy, as surrogate markers of overall survival²¹. Our study, with an objective response rate of 10.7%, is far from 30% deemed to be the limit to consider an antineoplastic agent sufficient

Table 1. Features of 168 patients with an application approved by the Pharmacy Committee

Features	N (%)
Age (median and range)	56 (20-84)
Sex	
Male	85 (50.6)
Female	83 (49.4)
Performance status*	
0	51 (30.4%)
1	80 (47.6%)
2	19(11.3%)
3	8 (4.8 %)
Unknown	10 (6%)
Comorbidity** (median and range)	6 (2-10)
2	4 (2.4%)
3	5 (3%)
4	1 (0.6%)
5	1 (0.6)
6	108 (64.3%)
7	30 (17.9%)
8	9 (5.4%)
9	5 (3%)
10	2 (1.2%)
Unknown	3 (1.8%)
Tumour Diagnosis	
Head and neck	19 (11.3%)
Stomach	3 (1.8%)
Colorectal	22 (13.1%)
Pancreas	13 (7.7%)
Lung	4 (2.4%)
Pleural mesothelioma	1 (0.6%)
Soft tissue sarcoma	13 (7.7%)
Skin, melanoma	10 (6%)
Skin, epidermoid carcinoma	4 (2.4%)
Breast	18 (10.7%)
Cervix	1 (0.6%)
Ovary	4 (2.4%)
Prostate	10 (6%)
Bladder	2 (1.2%)
Kidney	8 (4.8%)
Thyroid	2 (1.2%)
Brain	30 (17.9%)
Neuroendocrine tumor	1 (0.6%)
Renal pelvis	1 (0.6%)
Suprarenal	1 (0.6%)
Chordoma	1 (0.6%)
Tumor stage	
II	5 (3%)
III	1 (0.6%)
IV and recurrent	160 (95.2)
Unknown	2 (1.2%)

*Measured by the ECOG scale (Eastern Cooperative Oncology Group)¹¹

** Measured by the Charlson scale¹²

Table 2. Features of 168 treatments in special situations

Variable	N (%)
Type of treatment	
Chemotherapy	64 (38.1%)
Hormone therapy	7 (4.2%)
Biological therapy	76 (45.2%)
Biological therapy + Chemotherapy	21 (12.5)
Concomitant treatment	
None	114 (67.9%)
Chemotherapy	41 (24.4%)
Radiotherapy	6 (3.6%)
Hormone therapy	4 (2.4)
Chemotherapy + Radiotherapy	1 (0.6%)
Unknown	2 (1.2%)
Intention of treatment	
Adjuvant	6 (3.6%)
Neoadjuvant	2 (1.2%)
Palliative	160 (95.2%)
Treatment line	
1 st	15 (8.9%)
2 nd	53 (31.5%)
3 rd	46 (27.4%)
4 th	20 (11.9%)
5 th	15 (8.9%)
6 th	3 (1.8%)
7 th	3 (1.8%)
8 th	1 (0.6%)
9 th	1 (0.6%)
10 th	1 (0.6%)
Number of cycles (median and range)	4 (0-118)
Dose reduction	
Yes	25 (14.9%)
No	118 (70.2%)
Unknown	25 (14.9%)
Dose delay	
Yes	42 (25%)
No	99 (58.9%)
Unknown	27 (16.1%)
Treatment interruption	
Yes	107 (63.7%)
No	34 (20.2%)
Unknown	27 (16.1%)
Type of special situation	
Compassionate use of investigational drug	16 (9.5%)
Different conditions	89 (53%)
To be commercialised soon	45 (26.8%)
Not included in the centre's FTG	18 (10.7%)

activity²². The progression-free survival rate of 5 months and overall survival rate of 11 months in our study do not actually provide us with positive or negative in-

formation on effectiveness, since it is an heterogeneous group of patients as regards neoplasms and treatment, but they do provide us with an idea about its overall outcome when a patient with advanced cancer is proposed an off-label treatment. At least we may assert that most indicated treatments are not being administered in the last three months of life, life expectancy being considered, as a general rule, not to indicate active treatments

Table 2 (cont.). Features of 168 treatments in special situations

Variable	N (%)
Drug name	
Abiraterone	6 (3.6%)
Aflibercept	3 (1.8%)
Bevacizumab	8 (4.8%)
Bevacizumab + Irinotecan	20 (11.9%)
Carboplatin	1 (0.6%)
Capecitabine	2 (1.2%)
Cabazitaxel	1 (0.6%)
Cetuximab	19 (11.3%)
Cetuximab + paclitaxel	1 (0.6%)
Pegylated liposomal doxorubicin	2 (1.2%)
Docetaxel	4 (2.4%)
Enzalutamide	2 (1.2%)
Erlotinib	7 (4.2%)
Everolimus	2 (1.2%)
Fotemustine	9 (5.4%)
Gemcitabine	1 (0.6%)
Gemcitabine + Capecitabine	1 (0.6%)
Gemcitabine + Docetaxel	2 (1.2%)
Ipilimumab	3 (1.8%)
Imatinib	1 (0.6%)
Irinotecan	2 (1.2%)
Lapatinib	4 (2.4%)
Nab-paclitaxel	1 (6.0%)
Olaparib	1 (0.6%)
Pembrolizumab	2 (1.2%)
Pemetrexed	5 (3.0%)
Paclitaxel	3 (1.8%)
Pazopanib	1 (0.6%)
Procarbazine + Lomustine + Vincristine	1 (0.6%)
Regorafenib	3 (1.8%)
Sunitinib	1 (0.6%)
Sorafenib	7 (4.2%)
Temozolomide	1 (0.6%)
Temozolomide + Irinotecan	3 (1.8%)
Topotecan	1 (0.6%)
Trastuzumab	8 (4.8%)
Temsirolimus	1 (0.6%)
Trastuzumab + Emtansine	3 (1.8%)
Trabectedin	5 (3.0%)
Trametinib + Dabrafenib	1 (0.6%)
Triptorelin	1 (0.6%)
Vinorelbine	5 (3.0%)
Vinflunine	3 (1.8%)
Vemurafenib	1 (0.6%)

FTG: Pharmacotherapeutic guide.

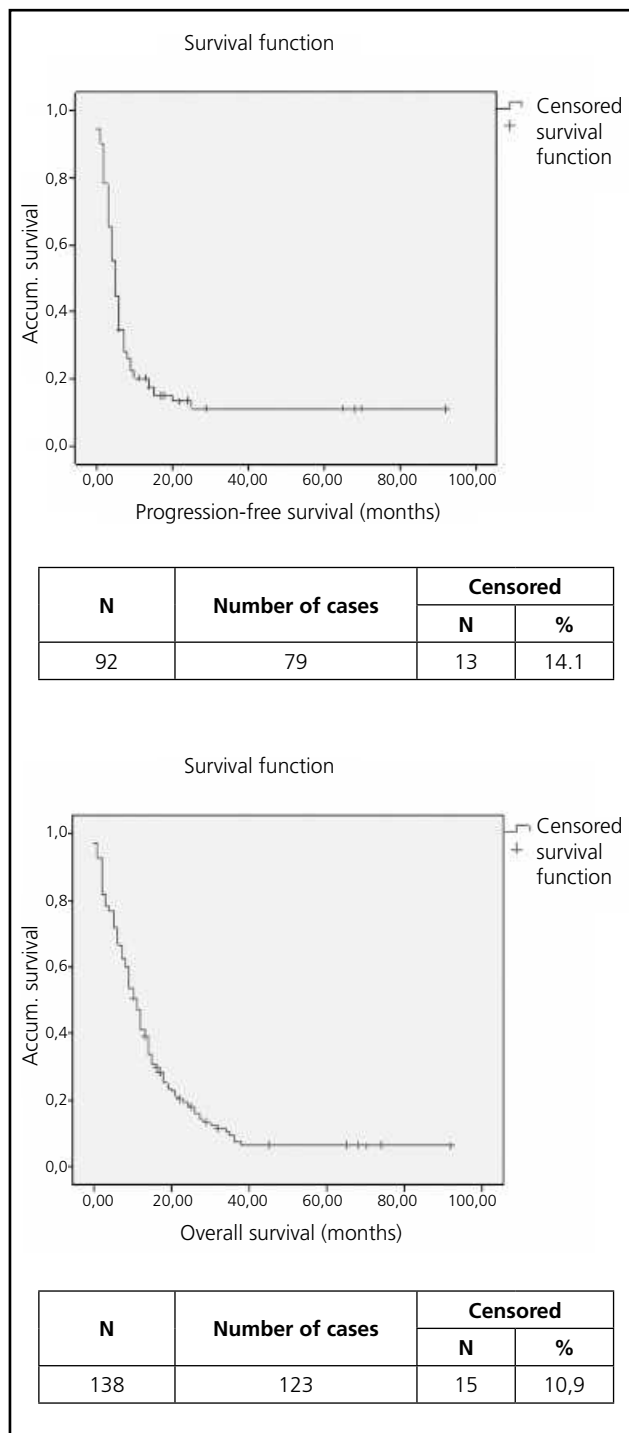


Figure 2. Progression-free survival and overall survival curves.

and to limit the therapeutic effort. Actually, there are only two main reasons to administer an active treatment in most patients with advanced cancer: to help them live more and/or live better²³. Our study may not assure the former since it is not a comparative study and in relation to the latter, authors have serious doubts, since the subjective benefit observed in one-third of them may be seriously compromised by toxic effects.

Awareness of medicines safety is higher and higher and there is evidence that off-label prescriptions are frequently inappropriate and expose patients to a higher risk of adverse effects^{24,25}. The safety problem in our study has been limited. Oncologists are trained to handle drugs with not contemptible toxicities and side effects reported in our study are within the frequency and intensity to be expected in the daily health care con-

Table 3. Factors predictive of overall survival. Univariate analysis

Variables	HR	CI 95%	P value
Age:			
<65 years old	0.73	0.48-1.12	0.16
>65 years old	1		
Functional capacity:			
ECOG 0-1	0.41	0.25-0.68	0.001
ECOG 2-3	1		
Sex:			
Female	0.74	0.52-1.05	0.09
Male	1		
Comorbidity:			
≤6	0.76	0.52-1.12	0.16
>6	1		
Type of special situation:			
Investigational	1		
Off-label	1.56	0.78-3.11	0.21
To be commercialised soon	1.59	0.76-3.30	0.22
Not included in the FTG	1.87	0.79-4.39	0.15
Treatment line:			
1 st y 2 nd	0.64	0.49-0.93	0.02
3 rd or subsequent	1		
Number of cycles:			
1-3	3.67	2.51-5.37	0.0001
>3	1		
Dose reduction:			
No	1.45	0.90-2.31	0.12
Yes	1		
Dose delay:			
Yes	0.76	0.51-1.14	0.18
No	1		
Prescribing oncologist:			
1	1		
2	0.37	0.47-2.89	0.34
3	0.49	0.06-4.21	0.51
4	0.33	0.04-2.49	0.28
5	0.39	0.05-2.96	0.36
6	0.27	0.04-2.01	0.20
7	0.37	0.05-2.77	0.33
8	0.63	0.07-5.47	0.68
9	0.21	0.02-2.37	0.20
Objective response:			
Complete	0.000	0.000-0.000	0.96
Partial	0.23	0.11-0.45	0.0001
Stable	0.17	0.09-0.32	0.0001
Progression	0.44	0.28-0.69	0.0001
Not assessable	1		

FTG: Pharmacotherapeutic guide.

text of cancer treatment. The most frequently detected adverse effect in the study was asthenia. Almost 20% of patients suffered from it. It is a toxic effect that significantly impacts on patients' quality of life and limits the possible palliative benefit of off-label antineoplastic drugs, given that it is difficult to control²⁶. Other frequent side effects, the neutropenic fever and digestive

toxicity in the form of nausea and vomiting, affected around 10% of cases and also had a significant impact on patients' quality of life.

There is little information on factors related to the doctor prescribing off-label medicines. In a study, it was demonstrated that age and attitude to medicine based on scientific evidence, not sex, influenced on the num-

Table 4. Grades 3 and 4 toxic effects

Anemia	14 (8.3%)
Thrombopenia	6 (3.6%)
Neutropenia	18 (10.7%)
Neutropenic fever	13 (7.7%)
Infection	4 (2.4%)
Diarrhea	13 (7.7%)
Constipation	8 (4.8%)
Anorexia	6 (3.6%)
Asthenia	32 (19%)
Myalgia	1 (0.6%)
Mucositis	7 (4.2%)
Nausea and vomiting	15 (8.9%)
Alopecia	13 (7.7%)
Neuropathy	8 (4.8%)
Skin	12 (7.1%)
Hepatic	3 (1.8)
Pulmonary	4 (2.4%)
Auditive	1 (0.6%)
Ocular	3 (1.8%)
Metabolic	1 (0.6%)
Thrombosis	1 (0.6%)
Attempt of autolysis	1 (0.6%)
Hypertension	4 (2.4%)
Cephalaea	1 (0.6%)
Bone pain	1 (0.6%)
Kidney failure	2 (1.2%)
Ventricular dysfunction	7 (4.2%)

ber of off-label prescribed drugs²⁷. Our study differentiated outcomes pursuant to the prescribing oncologist, but we may not draw conclusions since each oncologist was specialised in a specific tumour pathology and the differences detected are mainly due to these different neoplasms treated.

Possible explanations for the use of off-label drugs in the clinical practice are the different types of tumours, the difficulty to carry out or access clinical trials, the frequent use of drugs in different conditions or users' demanding attitude. The oncologist is frequently responsible for finishing the active treatment of a patient with advanced cancer who has received multiple lines of treatment unsuccessfully. Limitation of the therapeutic effort is performed by making shared and informed decisions considering the patients' and relatives' values. The question is: Why does the oncologist continue suggesting treatments, frequently ineffective or slightly effective, instead of limiting the therapeutic effort? It is a difficult question, but it may be related to the demanding attitude of patients and relatives who, immersed

in a medicalised society that offers, in an unreal way, solutions to everything and gives an optimistic vision of the disease, demand a solution where there is not one. Furthermore, it is also necessary to recognise that limitations on communication skills of sanitary professionals may, in part, facilitate the option of a new treatment when the ideal would be to suggest the limitation of the therapeutic effort²⁸.

The use of off-label antineoplastic drugs does not necessarily mean the absence of scientific evidence on it¹. Moreover, a medicine frequently has very promising predictions of benefiting patients or it has already demonstrated its beneficial effect in clinical trials, but regulatory authorities have not yet approved it. In such situation, the oncologist has the moral duty to suggest it as a therapeutic alternative, since patients cannot wait for months or years. The opposed situation does also occur. That is, a medicine has demonstrated being beneficial in clinical trials but such benefit is lost when it is applied to the general population. This occurs because clinical trials test medicines in an ideal situation, with very selected participants, with no comorbidities and with optimal functional statuses. The real world is different and it conditions the loss of medicines' effectiveness²⁹. For instance, in our study no patient with melanoma responded to the drug ipilimumab, when in clinical trials it demonstrated significant response rates with an impact on such patients' survival. Something similar has been described by other authors³⁰.

Although much more experience is required to guide the use of off-label antineoplastic drugs, our study does know the health outcomes in these patients in the real world. Such information may be useful to the oncologist in order to decide, together with the patient, the off-label prescription. The authors of this study think that if said information is useful, much more useful is to know that the performance status measured by the ECOG scale predicts the benefit for the patient.

A limitation of the study is related to the analysis of health outcomes in so heterogeneous patients given that they had multiple types of tumours and they were treated with multiple and different types of antineoplastics. That is true, but what is also true is that they all had been treated with a off-label drug and, despite the aforementioned factors, it is very valuable to know such health outcomes. Like all retrospective studies, the classification bias because the study's variables may not be measured correctly due to missing information or because information not well collected in the patients' case histories is lost, is also evident.

To conclude, it is known that off-label antineoplastic drugs represent 6.7–33.2% of all prescriptions in patients with cancer in Western countries and are mainly used in patients with advanced cancer and there is some concern about their actual effectiveness and safety. In our context, their use is less frequent than the one des-

cribed in literature; they were mostly used in metastatic tumours, with relatively little effectiveness and the patient's performance status must be taken into account to select the patients to be treated in order to optimise their effectiveness and safety.

Funding

Unfunded

Disclosure of potential conflicts of interest

JMBC: Eisay, Roche, Celgene, Astra Zeneca, Novartis, Pierre Fabre, Amgen (Consulting / relationship advice). Roche, Amgen (research funding).

References

- Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Annals of Oncology*. 2,007; 18: 1,923-5.
- Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol*. 2,008; 9: 1,102-7.
- Blanco Reina E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2,012; 10 (1): 43-9.
- Montero D, Vargas E, De la Cruz C, De Andrés-Trelles A. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones especiales. *Med Clin (Barc)*. 2,009; 133 (11): 427-432.
- Tartarone A, Lerosé R, Aieta M. Reflections about off-label use of anticancer drugs. *Ther Drug Monit*. 2,012; 34 (5): 604.
- Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med*. 2,009; 150 (5): 344-7.
- Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammong JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Ann Intern Med*. 2,009; 150 (5): 336-43.
- Mitka M. Off-label cancer drug compendia found outdated and incomplete. *JAMA*. 2,009; 301(16): 1,645-6.
- Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borghonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori*. 2,009; 95 (6): 647-51.
- Lerosé R, Musto P, Aieta M, papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol*. 2,012; 68: 505-12.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1,982; 5: 649-55.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1,987; 40: 373-83.
- Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugarathnam K, Soobin L, Parkin DM, et al. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. 3 ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2,003.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Atlas*. New York: Springer; 2,006.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer [Internet]*. 2,009 [Access date 18 Mayo 2,016]; 45: 228-47. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804908008733>.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Cancer Therapy Evaluation Program [Internet]. 2,006 [Access date 18 May 2,016]. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1,958; 53: 457-81.
- Peto R, Peto J. Regression models and life tables. *J R Stat Soc A*. 1,972; 135: 185-8.
- Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol*. 2,015; 1 (6): 778-84. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2378.
- Levêque D, Michallat AC, Schaller C, Ranc M. Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer*. 2,005; 92: 498-500.
- Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology. A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2,015; 175 (8): 1,389-98. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2829.
- Oxnard GR, Wilcox KH, Gonen M, Polotsky M, Hirsch BR, Schwartz LH, et al. Response Rate as a Regulatory End Point in Single-Arm Studies of Advanced Solid Tumors. *JAMA Oncol*. 2,016; 2 (6): 772-9. doi:10.1001/jamaoncol.2015.6315.
- Blanke CD, Fromme EK. Chemotherapy Near the End of Life: First—and Third and Fourth (Line)—Do No Harm. *JAMA Oncol*. 2,015; 1 (6): 785-6. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2379.
- Egualé T, Buckeride DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med*. 2,016; 176 (1): 55-63. doi:10.1001/jamainternmed.2015.6058.
- Good CB, Gellad WF. Off-Label Drug Use and Adverse Drug Events. Turning up the Heat on Off-Label Prescribing. *JAMA Internal Medicine*. 2,016; 176 (1): 63-4. doi:10.1001/jamainternmed.2015.6068.
- Platt A, Gross J, Davis MP. Force perception, effort, strength, and dynamic muscle function in cancer-related fatigue: A pilot study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2,015; 32 (6): 577-80.
- Egualé T, Buckeridge DL, Winslade NE. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med*. 2,012; 172 (10): 781-8.
- Peppercorn J, Burstein H, Miller FG, Winer E, Joffe S. Self-Reported Practices and Attitudes of US Oncologists Regarding Off-Protocol Therapy. *Clin Oncol*. 2,008; 26: 5,994-6,000.
- Sarfati D, Koczwara B, Jackson Ch. The Impact of Comorbidity on Cancer and Its Treatment. *CA Cancer J Clin*. 2,016; 66 (4): 337-50. doi: 10.3322/caac.21342.
- Ahmad SS, Qian W, Ellis S. Ipilimumab in the real world: the UK expanded access programme experience in previously treated advanced melanoma patients. *Melanoma Research*. 2,015; 25 (5): 432-42. doi: 10.1097/CMR.000000000000185.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- De Dios Caballero J, Girón R, del Campo R, Prados C, Barrio MI, Salcedo A, et al; GEIFQ (Grupo Español para el Estudio de la Colonización/Infección Broncopulmonar en Fibrosis Quística). Antibiotic prescription patterns in Spanish cystic fibrosis patients: results from a national multicenter study. Farm Hosp. 2017;41(3):391-400.



ORIGINALES

Antibiotic prescription patterns in Spanish cystic fibrosis patients: results from a national multicenter study

Juan de Dios Caballero^{1,2}, Rosa Girón^{3,4}, Rosa del Campo^{1,2}, Concepción Prados^{4,5}, María-Isabel Barrio⁵, Antonio Salcedo⁶, Rafael Cantón*^{1,2} and the GEIFQ (Grupo Español para el Estudio de la Colonización/Infección Broncopulmonar en Fibrosis Quística)⁷

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias, Madrid, Spain. ²Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Madrid, Spain. ³Unidad de Fibrosis Quística. Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, Spain. ⁴CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁵Unidad de Fibrosis Quística de adultos e infantil, Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁶Unidad de Fibrosis Quística Interhospitalaria Niño Jesús-Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁷See the Acknowledgements.

Abstract

Objective: Information about antibiotic prescription patterns for cystic fibrosis (CF) patients and, specifically, about inhaled treatment strategies for their management is lacking in Spain due to the absence of a national patient registry. In this study we present data about antibiotic prescription in the Spanish CF context that were obtained in a multicenter study, being inhaled treatment strategies the special focus of this work.

Methods: Twenty-four specialized CF units (12 adult, 12 pediatric) from 17 tertiary-care hospitals covering all Spanish Autonomous Communities provided sputa and clinical data from 15 consecutive patients. Data about antibiotic and non-antibiotic therapies prescribed to these patients during the year prior inclusion (2013) were retrospectively collected.

Results: The multicenter study included 341 CF patients from all age groups and clinical status. The prevalence of oral, inhaled and intravenous therapies was 89% (n = 302), 80% (n = 273) and 31% (n = 105), respectively. The most prevalent oral agents were ciprofloxacin (n = 177, 59%), cotrimoxazole (n = 109, 36%) and amoxicillin-clavulanate (n = 99, 33%), whereas ceftazidime (n = 53, 50%), to-

Patrones de prescripción de antimicrobianos en pacientes españoles con fibrosis quística: resultados de un estudio multicéntrico nacional

Resumen

Objetivos: Existen actualmente pocos datos acerca de las pautas de tratamiento antimicrobiano administradas a los pacientes con fibrosis quística (FQ) en España, sobre todo en lo que se refiere a la antibioterapia inhalada. Esta escasez de conocimiento se debe principalmente a la ausencia de un registro nacional de datos de pacientes. En 2013 se llevó a cabo el primer estudio multicéntrico español focalizado en la microbiología de la FQ. En este trabajo presentamos los patrones de prescripción de antimicrobianos administrados durante un año a los pacientes incluidos en dicho estudio.

Métodos: Se contó con la participación de 24 unidades de FQ (12 de adultos y 12 de pediatría) procedentes de 17 hospitales españoles. Cada unidad reclutó a 15 pacientes de manera consecutiva, que aportaron muestras respiratorias y datos clínicos. Se recogieron de manera retrospectiva los tratamientos antibióticos y no antibióticos administrados a estos pacientes durante el año previo a su inclusión en el estudio.

Resultados: Se incluyeron 341 pacientes con FQ de todos los rangos de edad y de gravedad clínica. La prevalencia de antibioterapia oral, inhalada e intravenosa fue del 89% (n = 302), 80% (n = 273) y 31% (n = 105), respectivamente. Los fármacos administrados con mayor frecuencia por vía oral fueron ciprofloxacino (n = 177, 59%), cotrimoxazol (n = 109, 36%) y amoxicilina-cla-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.canton@salud.madrid.org (Rafael Cantón Moreno).

Recibido el 2 de enero de 2017; aceptado el 19 de febrero de 2017.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10746



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

bramycin (n = 43, 41%) and meropenem (n = 41, 49%) were the most prevalent intravenous ones. Two or more different inhaled antibiotics were administered to 67 patients (24%), 51 of them receiving 2 drugs continuously in alternating schemes. Nebulization of intravenous specific antibiotics was common (n = 39) and, in some cases, was used for maintenance purposes.

Conclusions: These results show that the treatment of CF patients is evolving more rapidly than clinical consensus guidelines. Clinical trials evaluating new specific inhaled combinations and new alternative treatment regimes of the existing ones are needed.

KEYWORDS

Cystic fibrosis; Antibiotics; Inhaled therapies; Spain

Farm Hosp. 2017;41(3):391-400

Contribution to scientific literature

This work provides information about the prescription of antimicrobials in the real clinical practice in Spain, beyond the recommendations included in the clinical guidelines that, in general, are based solely on the management of the patient colonized by *Pseudomonas aeruginosa*.

Faculty staff treating cystic fibrosis patients can use this work to know alternative treatment regimens used in Spain for the management not only of *P. aeruginosa* colonized patients but also of those colonized by other important pathogens such as *Burkholderia cepacia* or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, for which there is no published expert recommendation.

Introduction

Antibiotic treatment against chronic bronchopulmonary infection in cystic fibrosis (CF) patients has substantially contributed to a rise in their life expectancy over the last years, as well as to an improvement in their quality of life^{1,2}. Inhaled antibiotics, in particular, have become the treatment cornerstone of CF patients chronically colonized by *Pseudomonas aeruginosa* due to their contribution to patients' lung function preservation and to the reduction in the number of exacerbations³⁻⁵.

Antibiotic management in CF patients is, however, very complex. Antimicrobial agents do not often achieve effective concentrations in the lungs due to a higher clearance in these patients. Moreover, they may be ineffective due to the special environment found in the CF lung and to the biofilm-forming ability of CF pathogens; potentially allowing the development of antibiotic resistance³. Inhaled agents partially address these problems, but patients can become refractory to them with continuous treatment or lose their benefits during

vulánico (n = 99, 33%), siendo ceftazidima (n = 53, 50%), tobramicina (n = 43, 41%) y meropenem (n = 41, 49%) los más frecuentes por vía intravenosa. Se administraron dos o más antibióticos por vía inhalada a 67 pacientes (24%), habiendo recibido 51 de ellos 2 antibióticos simultáneamente de manera rotatoria. La nebulización de antibióticos con formulación intravenosa fue una práctica común (n = 39) y, en algunos casos, se utilizó durante un tiempo prolongado como terapia de mantenimiento. **Conclusiones:** Los esquemas de tratamiento observados en este estudio demuestran que la terapia antibiótica de la FQ evoluciona más rápidamente que las recomendaciones reflejadas en las guías clínicas. Es necesario evaluar estos nuevos esquemas con estudios clínicos, así como con otros fármacos inhalados de reciente aparición y su papel en los esquemas existentes.

PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística; Antibióticos; Tratamiento inhalado; España

Farm Hosp. 2017;41(3):391-400

the resting periods of the *on-off* cycles⁶⁻⁸. Finally, the emerging role of new CF pathogens, such as *Burkholderia cepacia* complex (BCC), non-tuberculous mycobacteria (NTM) or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), in disease progression has made necessary for physicians to test new treatment strategies against them^{2,9,10}.

Thus, antibiotic prescription by CF specialists in "real life" does not always follow the recommendations within consensus guidelines or in drug datasheets. A recent report based on the Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Patient Registry data found that CF specialists often prescribe two different inhaled antibiotics in rotational cycles of 28 days to patients chronically colonized by *P. aeruginosa*¹¹. Also, many case reports describe the use of intravenous-specific antibiotics by the inhaled route against CF pathogens other than *P. aeruginosa* (or against *P. aeruginosa* strains refractory to conventional therapies), in an attempt to obtain the same benefits that this type of therapy achieves against the bacteria¹².

In Spain there is no national patient registry, although some information about inhaled antibiotic prescription in our country has been published in the European Cystic Fibrosis Society (ECFS) patient registry¹³. However, the amount of information is scarce and nothing has been reported about treatment regimens, type of antimicrobial agents, etc. Between March to November 2013, we performed a national multicenter study involving the most important CF-specialized units which represented all the different Autonomous Communities in Spain¹⁴. Our objectives were not only to determine the Spanish CF pathogens epidemiology, but also to describe the clinical and demographical characteristics of our CF population in the context of an absence of a national registry. In this work, we present the prevalence of the different antibiotic and non-antibiotic therapies administered to these patients in the year prior to their inclusion in the

study (2013), with a special focus on the type and mode of administration of inhaled antibiotics.

Methods

The methodology of this prospective, multicenter, observational study has already been published¹⁴. Briefly, 24 specialized CF Units for adult (n=12) and pediatric (n=12) patients in 17 Spanish tertiary-care hospitals participated, providing sputum samples and clinical and demographical data from 15 non-selected consecutive patients during their routine follow-up visits. Patients' data collection included antibiotic therapies prescribed during the year before the recruitment, as well as the use of azithromycin as anti-inflammatory drug and other non-antibiotic therapies like aerosolized hypertonic saline (HS) or dornase alpha (D α). Antibiotic prescription was also stratified by age (<18 and \geq 18 years old, respectively), by pulmonary function measured by the last FEV₁ before inclusion (mild disease: \geq 70% and moderate-severe disease: <70%) and by *P. aeruginosa* colonization status (chronic, intermittent or absent) following the modified Leeds criteria¹⁵. Proportional Venn and linear diagrams were generated by on-line applets (<http://www.eulerdiagrams.org/eulerAPE>; <https://www.cs.kent.ac.uk/people/staff/pjr/linear/>)^{16,17}. The study was approved by each participant hospital's ethical committee. Written informed consent was provided by all patients and/or by their parents or legal guardians.

Results

Three hundred and forty-one patients were recruited in the multicenter study and their clinical and demographical characteristics have already been published but they are also summarized in Table 1¹⁴. *P. aeruginosa* colonization status was defined as chronic, intermittent or

absent in 158 (46%), 74 (22%) and 109 (32%) patients, respectively. The corresponding numbers for patients <18 years (n=161) were 46 (29%), 41 (25%) and 74 (46%), and for patients \geq 18 years (n=180) were 112 (63%), 33 (18%) and 35 (19%), respectively. Nearly all the patients (n=338, 99%) received some type of antibiotic during the year prior to their inclusion in the study (Table 2) and the prevalence of oral, inhaled and intravenous therapies was 89% (n=302), 80% (n=273) and 31% (n=105), respectively. The proportion of patients in whom oral, inhaled and intravenous administration routes were combined is shown in Figure 1. The corresponding diagrams for patients stratified by age, pulmonary function and *P. aeruginosa* colonization status are shown in Figures 2-4.

The most frequent oral agents administered to the patients included ciprofloxacin (59%), trimethoprim-sulfamethoxazole (36%) and amoxicillin-clavulanate (33%). The most prevalent intravenous treatments were ceftazidime (50%), tobramycin (41%), meropenem (39%) and piperacillin-tazobactam (26%) (Table 2). Inhaled and intravenous antibiotics were significantly more often prescribed to patients aged \geq 18 years ($p<0.001$), with *P. aeruginosa* chronic colonization ($p<0.001$) and with moderate-advanced disease ($p<0.001$), and also oral antibiotics were significantly more often prescribed in the last two groups ($p=0.006$ and $p=0.04$, respectively).

As to the inhaled antibiotic therapies, the majority of the patients (n=206, 76%) received only one inhaled antibiotic, whereas two or three different inhaled antibiotics were administered in 61 (22%) and 6 (2%) patients, respectively (Figure 5). Among these 67 patients in whom more than one inhaled antibiotic was prescribed,

Table 1. Clinical and demographical characteristics of the patients

Number of patients	341
Females, no. (%)	180 (53)
Age (years)	
Mean (SD)	21 (11)
Range	2 - 56
\geq 18 years, no. (%)	180 (53)
Mean (SD) FEV₁ (%)^A	68 (25)
FEV ₁ in < 18 years ^B	79 (23)
FEV ₁ in \geq 18 years ^C	58 (23)
Pulmonary exacerbations, median [p25;p75]^D	2 [4;1]
Hospitalization events, no. (%)^E	97 (29)
Mean (SD) number of events	1.6 (0.9)
Mean (SD) hospitalization days	24 (35)

Data available for: A: 330 patients; B: 150 patients; C: 180 patients; D: 312 patients; E: 337 patients.

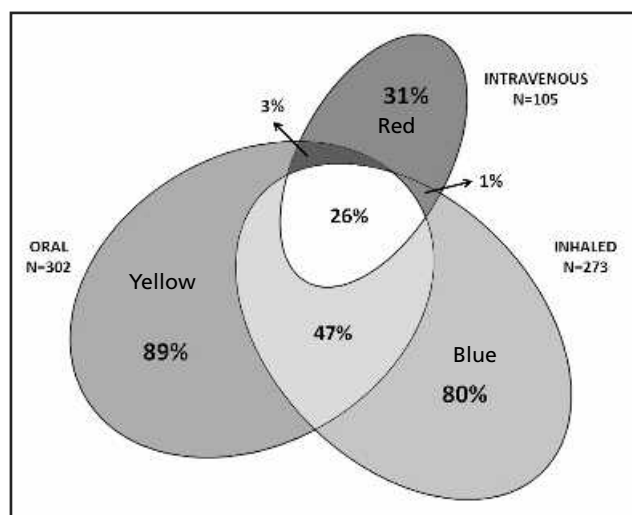


Figure 1. Area proportional Venn diagram showing the annual prevalence of prescribed antibiotics by their administration route. The 3 ellipses correspond to the prevalence of oral (yellow), inhaled (blue) and intravenous (red) therapies administered to our patients in a one-year period. Overlapping areas identify patients receiving antibiotics by more than 1 administration route.

Table 2. Antibiotic therapies administered to the patients in a one-year period

Antibiotics	N° (%) of patients by therapy's route of administration		
	Oral, 302 (89)	Inhaled, 273 (80)	Intravenous, 105 (31)
β-lactams	134 (44)	44 (17)	99 (94)
Ampicillin	5 (1.7)	9 (3)	-
Amoxicillin-clavulanate	99 (33)	-	4 (4)
Piperacillin-tazobactam	-	-	27 (26)
Cefuroxime	41 (14)	-	-
Ceftazidime	-	15 (5)	53 (50)
Imipenem	-	1 (0.4)	8 (8)
Meropenem	-	-	41 (39)
Aztreonam	-	22 (8)	-
Other β-lactams	9 (3) ^A	-	8 (8) ^B
Aminoglycosides	-	103 (38)	68 (65)
Gentamicin	-	3 (1)	3 (3)
Tobramycin	-	90 (33)	43 (41)
Amikacin	-	11 (4)	27 (26)
Quinolones	207 (69)	-	7 (7)
Ciprofloxacin	177 (59)	-	3 (3)
Levofloxacin	48 (16)	-	4 (4)
Moxifloxacin	3 (1)	-	-
Colistin	-	186 (68)	8 (8)
Tetracyclines	19 (6)^C	-	1 (1)^D
Glycopeptides	-	9 (3)	11 (11)
Vancomycin	-	9 (3)	8 (8)
Teicoplanin	-	-	4 (4)
Linezolid	22 (7)	-	3 (3)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	109 (36)	-	2 (2)
Other antibiotics	11 (4)^E	-	-
Antifungal agents	23 (8)^F	1 (0.4)^G	1 (1)^G

A: Cefditoren (n=3), cefadroxil (n=1), cefaclor (n=2); cloxacillin (n=3); B: Cefoxitin (n=2), cloxacillin (n=2); cefepime (n=4); C: Doxycycline (n=4), minocycline (n=15); D: Tigecycline (n=1); E: Rifampicin (n=6); fusidic acid (n=2), metronidazole (n=1), fosfomicin (n=2), clindamycin (n=1); F: Itraconazole (n=14), voriconazole (n=9), fluconazole (n=1); G: Amphotericin B (n=1). Some patients received more than one oral, intravenous or inhaled antibiotic, which explains why the percentages of each group of antimicrobials (e.g. β-lactams) are not equal to the addition of the frequencies of each individual agent.

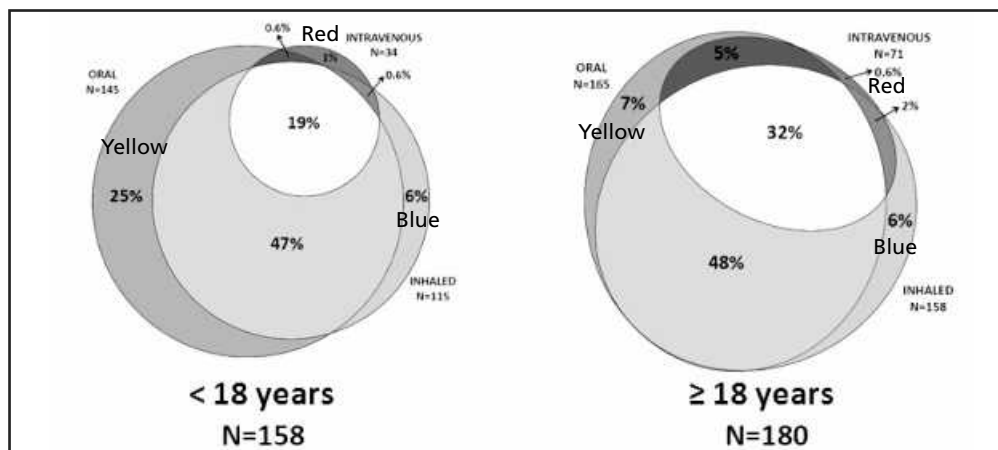


Figure 2. Area proportional Venn diagram showing the annual prevalence of prescribed antibiotics by its administration route among patients stratified by their age. The 3 ellipses correspond to the prevalence of oral (yellow), inhaled (blue) and intravenous (red) therapies administered to our patients in a one-year period. Overlapping areas identify patients receiving antibiotics by more than 1 administration route.

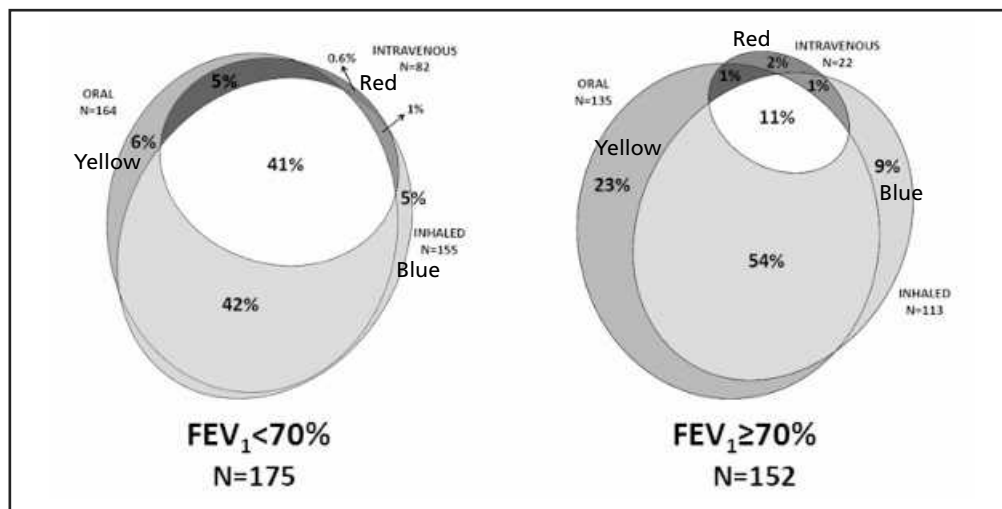


Figure 3. Area proportional Venn diagram showing the annual prevalence of prescribed antibiotics by its administration route among patients stratified by their pulmonary function ($FEV_1 \geq 70\%$ =mild disease; $FEV_1 < 70\%$ =moderate-severe disease). The 3 ellipses correspond to the prevalence of oral (yellow), inhaled (blue) and intravenous (red) therapies administered to our patients in a one-year period. Overlapping areas identify patients receiving antibiotics by more than 1 administration route.

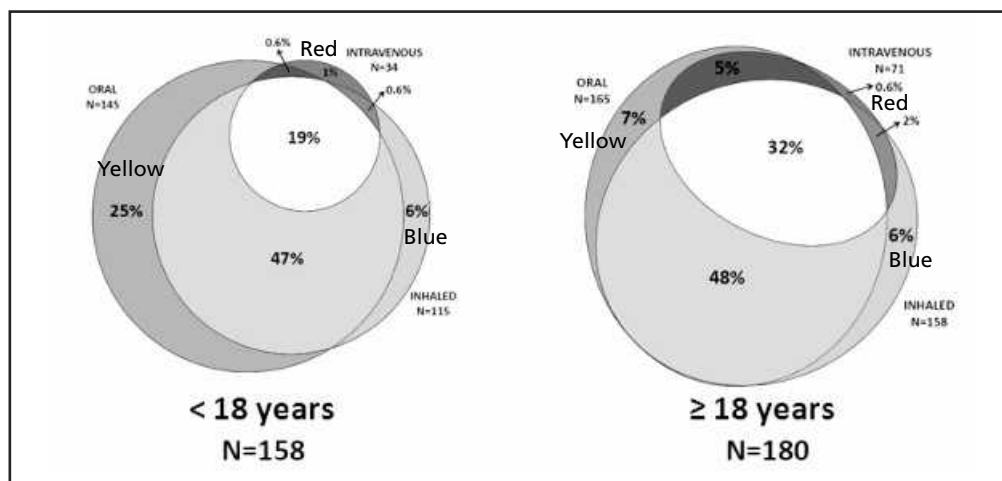


Figure 4. Area proportional Venn diagram showing the annual prevalence of prescribed antibiotics by its administration route among patients stratified by their *P. aeruginosa* colonization status. The 3 ellipses correspond to the prevalence of oral (yellow), inhaled (blue) and intravenous (red) therapies administered to our patients in a one-year period. Overlapping areas identify patients receiving antibiotics by more than 1 administration route.



Figure 5. Length proportional linear diagram showing the annual prevalence of all the antibiotics prescribed to CF-patients by an inhaled route. Each antibiotic is represented by a horizontal bar. Areas in which lines overlap (depicted in white and pink) represent patients receiving more than one inhaled antibiotic. Numbers up and down the figure represent patients that received one or more inhaled treatments in the year 2013, being in red those taking only one antibiotic, in black those taking two antibiotics and in blue those taking 3 antibiotics. AMK: amikacin; AMP: ampicillin; AZLI: aztreonam-lysine; CAZ: ceftazidime; COL: colistin; GEN: gentamicin; TOB: tobramycin; VAN: vancomycin.

51(19%) received two antimicrobials concomitantly in a rotating scheme, whereas 5 did not alternate the treatments and no information was available for 11 patients. The prescription prevalence of the three approved inhaled antibiotics in Spain (sodium colistimethate, tobramycin and aztreonam lysine) is shown in Figure 6. Although liposomal amikacin was not approved in our country at the time of the study, it was received by 8 patients in monotherapy as part of a clinical trial. Interestingly, there was a high percentage of patients (14%, n=39) who received intravenous-formulated antibiotics by inhalation, the most frequent of them being ceftazidime (n=15, 5%), ampicillin (n=9, 3%) and vancomycin (n=9, 3%). The administration of intravenous-specific antibiotic formulations by the inhaled route and the pathogens associated with these treatment schemes are summarized in Table 3.

Anti-inflammatory azithromycin administered orally to 198 (58%) patients in the year prior to their recruitment was significantly higher among those aged ≥ 18 years ($p < 0.001$), with *P. aeruginosa* chronic colonization ($p < 0.001$) and with moderate-advanced disease ($p < 0.001$). The prevalence of other non-antibiotic therapies is shown on Table 4. No significant differences were seen in HS administration between patient groups, whereas D α administration was significantly higher in patients with moderate-severe disease vs. patients with mild disease ($p = 0.004$). Bronchodilators (BD) and inhaled glucocorticoids (IGC) were significantly given more

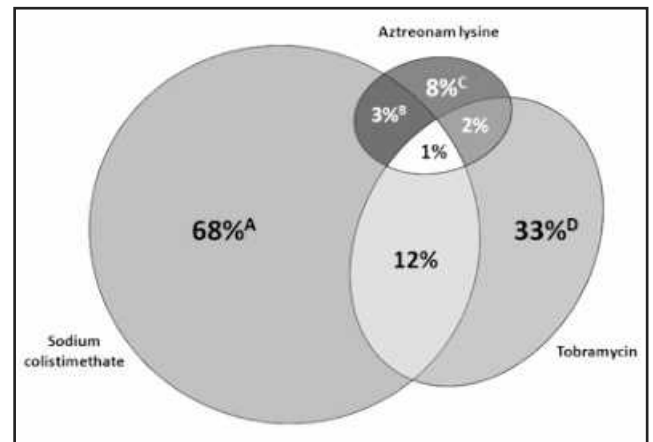


Figure 6. Area proportional Venn diagram showing the annual prescription prevalence of the currently approved inhaled antibiotics in Spain. Overlapping areas identify patients receiving more than one class of inhaled antibiotic in the year prior to their inclusion in the study. **A:** Some patients in this group also received inhaled amikacin (n=2), ampicillin (n=3), ceftazidime (n=1), vancomycin (n=5) and gentamicin plus ceftazidime (n=1). **B:** A patient in this group also received inhaled ampicillin. **C:** Some patients in this group also received inhaled ampicillin (n=1) and ceftazidime (n=1). **D:** Some patients in this group also received inhaled amikacin (n=1) and vancomycin (n=2).

to patients aged ≥ 18 years ($p < 0.001$) and to patients with moderate-advanced disease ($p < 0.001$) and no differences in their use were seen when considering the *P. aeruginosa* colonization status of the patients.

Table 3. Number of patients treated with inhaled intravenous-specific formulations and their targeted CF pathogens

Antibiotic	Other inhaled associations	No. of patients	Associated CF pathogen
Amikacin*	None	2	<i>Mycobacterium abscessus</i>
	COL ^C	1	
Ampicillin	None	5	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
	COL ^C	3	
	AZLI ^C	1	
Ceftazidime	None	11	<i>Burkholderia cepacia</i> complex (n=13) <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (n=2)
	COL ^U	1	
	AZLI ^U	1	
	COL + AZLI ^S	1	
	COL + GEN ^S	1	
Imipenem	None	1	<i>Bordetella bronchiseptica</i>
Gentamicin	None	2	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>
	COL + CAZ ^S	1	
Vancomycin	None	2	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>
	COL ^C	5	
	TOB ^U	2	

AZLI: Aztreonam lysine; CAZ: ceftazidime; COL: Sodium colistimethate; GEN: Gentamicin; TOB: Tobramycin. C: Concomitant administration. S: Sequential administration. U: Unknown administration. *Refers only to the intravenous formulation of the antibiotic.

Table 4. Prevalence of other non-antibiotic therapies

Therapy	No. patients (%)
Hypertonic saline ^A	204 (60)
Dornase α^B	106 (32)
Bronchodilators ^{C*}	173 (55)
Inhaled glucocorticoids ^{C*}	137 (43)
Probiotics ^D	76 (23)

Data available for: A: 340 patients; B: 333 patients; C: 317 patients; D: 337 patients.

*Concomitant administration in 120 patients.

Discussion

This study provides the first wide report about antibiotic use in the Spanish CF setting in the absence of a national patient registry. It should be stressed that our study population is older and has a more advanced disease than that reflected in the ECFS registry, with a median [IQR] age of 18 [28-11] years vs. 15 [26-7.6] years and a median [IQR] FEV₁ (%) of 82.5 [92.3-66] vs. 92.5 [104.7-79.2] in <18 years and of 55.6 [73-40] vs. 67.3 [82-48] in ≥ 18 years (see Figures 7 and 8). The rate of chronic *P. aeruginosa* colonization is also higher among our patients (46% vs. 28.6%)¹³. These differences might explain the higher use of D α and inhaled therapy when compared with the ECFS report (31% vs. 18% and 80% vs. 53%, respectively), as D α therapy has been traditionally reserved for patients with more advanced disease and inhaled antibiotics are mostly used for the maintenance treatment of chronically colonized *P. aeruginosa* patients^{3,4}.

In general, the prescription rates of the different antibiotic therapies registered in this study adjust well with CF treatment guidelines, which are mainly focused in *P. aeruginosa* eradication, exacerbations and in the lung health maintenance of chronically colonized CF patients^{3,4,18,19}. Not surprisingly, ciprofloxacin is the most common oral

drug administered, as this antibiotic is used to treat mild *P. aeruginosa* exacerbations and can be included in treatment regimens along with inhaled antibiotics for the eradication of this bacteria^{3,4,18,19}. Levofloxacin, which has demonstrated antipseudomonal activity, is also largely used in our country.

Intravenous antibiotic regimens were also common in our patients in parallel with their high rates of chronic *P. aeruginosa* colonization. In fact, the most common intravenous agents are antipseudomonal β -lactams (meropenem, ceftazidime and piperacillin-tazobactam) and tobramycin, which are normally administered in combination for the treatment of severe *P. aeruginosa* exacerbations^{3,19}. Sodium colistimethate, which is administered continuously twice a day, and tobramycin and aztreonam lysine, which are administered twice and thrice a day respectively in alternating on/off cycles of 28 days, are currently the only approved inhaled medications for maintenance and eradication therapies in chronically-colonized *P. aeruginosa* CF patients³. The majority of our patients received only one of these antibiotics in a one-year period, thus, following the indications for *P. aeruginosa* maintenance treatment^{3,4}. However, one of the most interesting results of this work is the relatively common use of more than one inhaled antibiotic given in a rotational scheme of 28 days. This maintenance strategy, which has been recently introduced in the Spanish consensus guidelines for patients with poor response to standard schemes, has recently been proved to be safe and may provide an additional clinical benefit to CF patients when compared with the recommended intermittent use of inhaled therapy^{3,20}. Continuous rotational treatment may also prolong the lifespan of inhaled therapies by preventing the emergence of antibiotic resistance among *P. aeruginosa* strains⁸. This complexity in the treatment strategies for chronically colonized *P. aeruginosa* patients is also reflected in Figure 4, in which it is evident that combination strategies are more common in patients colonized by *P. aeruginosa*.

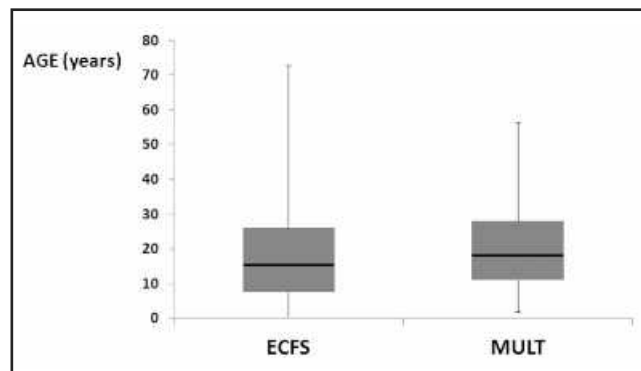


Figure 7. Boxplot analysis of the age of the patients included in the European patient registry (ECFS) and in our study (MULT). Median values are represented as black lines. Percentiles 75 and 25 are the top and the bottom of the colored boxes.

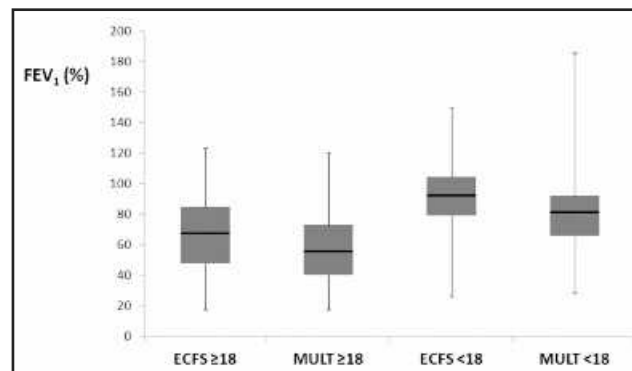


Figure 8. Boxplot analysis of the pulmonary function (FEV₁) of the patients included in the European patient registry (ECFS) and in our study (MULT) stratified by their age. Median values are represented as black lines. Percentiles 75 and 25 are the top and the bottom of the colored boxes.

Another important finding of the study is the relatively high number of patients treated with intravenous formulated antibiotics using the inhaled route. This finding reflects clinicians' necessity of treating pathogens other than *P. aeruginosa* in CF patients, either as a maintenance therapy or as part of eradication or exacerbation regimes. The problem is that, even when virtually every antibiotic could be used by this route, non-specific inhaled preparations administered by non-adequate devices and conditions could lead to a worse toleration of the therapy and to the achievement of fewer antibiotic concentrations in the lung^{21,22}. Although some new inhaled formulations of levofloxacin and vancomycin are now being tested in CF-patients^{23,24}, more clinical trials are needed to assess the safety and efficacy of new inhaled antibiotics against CF pathogens as MRSA, BCC or NTM. These data would permit the inclusion of new recommendations against these pathogens in CF treatment guidelines.

Even though the prevalence of MRSA is not so high in our country (around 11%)¹⁴, it is an important CF pathogen associated with increased morbidity and mortality among colonized CF-patients²⁵. The most frequently prescribed oral agents among 46 patients in our study with any record of MRSA isolation in 2013 were trimethoprim-sulfamethoxazole (n=20) and linezolid (n=17), and the treatment periods allowed us to infer that they were used to treat MRSA exacerbations. Although there are no consensus treatment guidelines for MRSA exacerbations, this is in line with general recommendations that identified linezolid as a preferred first-line treatment option over intravenous vancomycin or teicoplanin due to its lack of nephrotoxic effects, especially for patients treated with aminoglycosides². In fact, few patients received intravenous vancomycin (n=4) or teicoplanin (n=3), which were probably used to treat severe exacerbations. The wide use of trimethoprim-sulfamethoxazole to treat mild MRSA exacerbations is explained by its oral bioavailability, its favorable lung penetration and activity against MRSA and other CF pathogens as BCC or *Stenotrophomonas maltophilia*. However, it could also select *S. aureus* Small Colony Variants (SCVs) which are associated with worse course of the disease^{2,26}. There are no consensus guidelines referring to continuous maintenance treatment against MRSA. However, we identified, 5 patients receiving continuous inhaled vancomycin which reflects, as mentioned above, the effort of clinicians to improve the conditions of their patients using any available option. Four patients received inhaled vancomycin in short cycles combined with oral regimens containing rifampicin with fusidic acid and/or trimethoprim-sulfamethoxazole or linezolid. This was identified as MRSA eradication attempts as recommended in the UK CF guidelines and in other clinical reports^{25,27,28}.

On the other hand, BCC infections are also of concern for CF-patients due to their negative impact in lung

function deterioration, spreading potential and high intrinsic resistance to many of the available antibiotics²⁹. However and probably due to their low prevalence in CF patients, BCC-specific recommendations about any treatment aspects (maintenance, exacerbation or eradication) are lacking in clinical guidelines, forcing clinicians to assess the treatment of each patient individually¹⁰. Treatment options used by clinicians to treat this pathogen include multiple combinations of oral (trimethoprim-sulfamethoxazole, minocycline), intravenous (meropenem, ceftazidime) or inhaled (meropenem, tobramycin) therapies¹⁰. In our study, the prescription of oral and intravenous agents to patients with any history of BCC isolation (n=40) adjusted to this trend but, surprisingly, many of them received courses of inhaled ceftazidime (n=12) rather than meropenem (n=0) and at least 3 patients were taking this drug continuously as a maintenance treatment. There is limited literature about the use of inhaled ceftazidime in CF patients and there is only one case-report in which inhaled ceftazidime was successfully used for a post-transplant eradication of a *B. cenocepacia* strain¹². The efficacy of inhaled ceftazidime containing regimens should be evaluated in patients carrying BCC species due to the high use of this strategy in our country.

Finally, the treatment of pathogens like *Haemophilus influenzae*, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) or *Streptococcus pneumoniae* is reflected in the common use of other oral antibiotics, as amoxicillin-clavulanate, trimethoprim-sulfamethoxazole or cefuroxime⁵. Use of these antibiotics was more common among younger CF-patients (<18 years) or when no other pathogens were recovered from sputum (data not shown). Maintenance therapies with continuous amoxicillin-clavulanate and trimethoprim-sulfamethoxazole were also identified in 5 and 2 patients respectively, even though some reports relate these anti-staphylococcal antibiotics with a higher risk of *P. aeruginosa* acquisition in CF-patients²⁵. Another interesting finding was the relative common use of inhaled ampicillin in 9 patients chronically colonized by MSSA, 8 of them receiving it continuously. This long-term use of inhaled ampicillin in CF patients has been previously reported and, although it has achieved a reduction in hospitalization rates and oral antibiotic use, it has not been able to eradicate the pathogen^{12,30}.

This work has limitations, principally the lack of information about treatment objectives for each patient in some cases. Recovery of this information was not the main objective of the above mentioned multicenter study and was not included in its design. Therefore and even having information about dosing and duration of each drug, in many cases we were not able to ascertain if a particular treatment was used for maintenance purposes, for the eradication of a particular pathogen or for the management of an exacerbation. Despite this limitation, we obtained relevant information about how antibiotics are used in the Spanish CF context, which could

be useful for future comparative studies on this topic in our country and after publication of our national guidelines³. This information also completes that provided by the ECFS patient registry, in which only data about the use of inhaled antibiotics, anti-inflammatory macrolides, D α , HS and BD are provided¹⁴. Future studies on this topic will be needed in Spain to evaluate the treatment role of the new antibiotics, as inhaled levofloxacin and amikacin or intravenous ceftaroline, and the new CFTR modulators, as ivacaftor or its combination with lumacaftor.

Acknowledgements

The authors are grateful to all the members of the GEIFQ Study Group and to all cystic fibrosis Spanish patients that agreed to participate in this multicenter study. The GEIFQ Study Group (Grupo Español para el Estudio de la Colonización/Infección Broncopulmonar en Fibrosis Quística): **Amparó Solé** and **Isidoro Cortell** (Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, Spain); **Oscar Asensio** (Corporació Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain); **Gloria García** and **María Teresa Martínez** (Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain); **María Cols** (Hospital San Joan de Déu, Barcelona, Spain); **Antonio Salcedo** (Hospital Niño Jesús/Gregorio Marañón, Madrid, Spain); **Carlos Vázquez** and **Félix Baranda** (Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, Spain); **Rosa Girón** (Hospital de la Princesa, Madrid, Spain); **Esther Quintana** and **Isabel Delgado** (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain); **María Ángeles de Miguel** and **Marta García** (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, Spain); **Concepción Oliva** (Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain); **María Concepción Prados** and **María Isabel Barrio** (Hospital Universitario la Paz, Madrid, Spain); **María Dolores Pastor** (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain); **Casilda Oliveira** (Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain); **Javier de Gracia** and **Antonio Álvarez** (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain); **Amparo Escribano** and **Silvia Castillo** (Hospital Clínico Universitario de Valencia and Universidad de Valencia, Valencia, Spain); **Joan Figuerola**, **Bernat Togores**, **Antonio Oliver** and **Carla López** (Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain); **Juan de Dios Caballero**, **Marta Tato**, **Luis Máiz**, **Lucrecia Suárez** and **Rafael Cantón** (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain).

Conflicts of interests

Dr. Canton has participated in educational activities sponsored by Gilead (regarding cystic fibrosis research) and from MSD (regarding other fields of study). He also reported grants from MSD and AstraZeneca outside the submitted work.

Ethical approval

This multicenter study was approved by each hospital's ethical committee. Written informed consent was also provided by all included patients and/or by their parents or legal guardians.

Funding

Research in the Microbiology Department of Ramón y Cajal Hospital (Madrid, Spain) in the field of cystic fibrosis are funded by the Instituto de Salud Carlos III of Spain, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016 (grants PI12-00734, PI13-00205 and PI15-00466), and co-financed by the European Development Regional Fund "A Way to Achieve Europe program" (ERDF); Spanish Network for Research in Infectious Diseases grant REIPI RD12-0015/0004. JdeD Caballero is supported with a research contract from Instituto de Salud Carlos III of Spain (Rio Hortega program, ref. CM14-00059).

References

1. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475–82.
2. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, *et al*. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis: I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(7):1120–9.
3. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Gartner S, *et al*. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(3):140–50.
4. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB, *et al*. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–9.
5. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205–16.
6. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, *et al*. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):54–61.
7. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, *et al*. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1121–34.
8. VanDevanter DR, Ballmann M, Flume PA. Applying clinical outcome variables to appropriate aerosolized antibiotics for the treatment of patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2011;105(Suppl2):S18–23.
9. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Stuart Elborn J, LiPuma JJ, *et al*. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis: II. Nontuberculous mycobacteria, anaerobic bacteria, and fungi. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1298–306.
10. Gautam V, Shafiq N, Singh M, Ray P, Singhal L, Jaiswal NP, *et al*. Clinical and in vitro evidence for the antimicrobial therapy in *Burkholderia cepacia* complex infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(5):629–63.
11. Dasenbrook EC, Konstan MW, VanDevanter DR. Association between the introduction of a new cystic fibrosis inhaled antibiotic class and change in prevalence of patients receiving multiple inhaled antibiotic classes. *J Cyst Fibros*. 2015;14(3):370–5.

12. Falagas ME, Trigkidis KK, Vardakas KZ. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(3):221–33.
13. European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry Annual Data Report 2013. Published in February 2016. Available at: <https://www.ecfs.eu/content/ecfs-patient-registry>
14. de Dios Caballero J, del Campo R, Royuela A, Solé A, Máiz L, Oliveira C, et al. Bronchopulmonary infection-colonization patterns in Spanish cystic fibrosis patients: Results from a national multicenter study. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):357-65.
15. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29–34.
16. Micalef L, Rodgers P. euler APE: Drawing area-proportional 3-Venn diagrams using ellipses. *PLoS One* 2014;9(7):e101717.
17. Rodgers P, Stapleton G, Chapman P. Visualizing Sets with Linear Diagrams. *ACM Trans Comput Interact*. 2015;22(6):27.
18. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640–50.
19. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802–8.
20. Flume PA, Clancy JP, Retsch-Bogart GZ, Tullis DE, Bresnik M, Derchak PA, et al. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic pseudomonal infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):809-15.
21. Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. *Breathe (Sheffield, England)* 2015;11(2):110–8.
22. Allothman GA, Alsaadi MM, Ho BL, Ho SL, Dupuis A, Corey M, et al. Evaluation of bronchial constriction in children with cystic fibrosis after inhaling two different preparations of tobramycin. *Chest* 2002;122(3):930–4.
23. Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, Dudley MN, Loutit JS, Bell SC, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15(4):495–502.
24. Savara Inc. Efficacy and safety study of AeroVanc for the treatment of persistent MRSA lung infection in cystic fibrosis patients. *Clinicaltrials.Gov*. NLM identifier: NCT01746095. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2012 [accessed 2016 Aug 23]. Available from: <http://clinicaltrials.Gov/ct2/show/nct01746095>
25. Goss CH, Muhlebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(5):298–306.
26. Fusco NM, Toussaint KA, Prescott WA Jr. Antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2015;49(4):458-68.
27. Doe SJ, McSorley A, Isalska B, Kearns AM, Bright-Thomas R, Brennan AL, et al. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at large cystic fibrosis centres. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):104–9.
28. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3rd Edn. London, Cystic Fibrosis Trust, 2009.
29. Mahenthiralingam E, Urban TA, Goldberg JB. The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(2):144–56.
30. Máiz L, Del Campo R, Castro M, Gutiérrez D, Girón R, Cantón Moreno R. Maintenance treatment with inhaled ampicillin in patients with cystic fibrosis and lung infection due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(10):384.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- : Barreda Hernández D, Mulet Alberola A, González Bermejo D, Soler Company E.
- : The reason for having a code of pharmaceutical ethics: Spanish Pharmacists Code of Ethics. Farm Hosp. 2017;41(3):401-409.
- : Barreda Hernández D, Mulet Alberola A, González Bermejo D, Soler Company E.
- : El porqué de un código de ética farmacéutica: Código Español de Ética Farmacéutica. Farm Hosp. 2017;41(3):401-409.



ARTÍCULOS DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

The reason for having a code of pharmaceutical ethics: Spanish Pharmacists Code of Ethics

El porqué de un código de ética farmacéutica: Código Español de Ética Farmacéutica

Dolores Barreda Hernández¹, Ana Mulet Alberola², Diana González Bermejo³ and Enriqe Soler Company⁴

¹Hospital Pharmacist. Bioethics Magister. Pharmacists' code of ethics Group Coordinator (v.2). ²Pharmacy Pharmacist. ³Hospital Pharmacist. Spanish Hospital Pharmacy Society ETHOS Group Secretary. ⁴Hospital Pharmacist. Bioethics Magister. Spanish Hospital Pharmacy Society ETHOS Group Coordinator.

Abstract

The pharmacist profession needs its own code of conduct set out in writing to serve as a stimulus to pharmacists in their day-to-day work in the different areas of pharmacy, in conjunction always with each individual pharmacist's personal commitment to their patients, to other healthcare professionals and to society.

An overview is provided of the different codes of ethics for pharmacists on the national and international scale, the most up-to-date code for 2015 being presented as a set of principles which must guide a pharmaceutical conduct from the standpoint of deliberative judgment.

The difference between codes of ethics and codes of practice is discussed. In the era of massive-scale collaboration, this code is a project holding bright prospects for the future. Each individual pharmaceutical attitude in practicing their profession must be identified with the pursuit of excellence in their own personal practice for the purpose of achieving the ethical and professional values above and beyond complying with regulations and code of practice.

KEYWORDS

Code of ethics; Pharmacy

Farm Hosp. 2017;41(3):401-409

Resumen

Se necesita un código de conducta propio y escrito, que dinamice la realidad de la profesión farmacéutica en el trabajo cotidiano en sus distintas áreas, siempre como un compromiso individual del farmacéutico con el paciente, con otros profesionales sanitarios y con la sociedad.

Se hace una panorámica de los diversos códigos de ética farmacéutica a nivel nacional e internacional, presentando el más actualizado, de 2015, como un conjunto de principios que debe guiar el comportamiento del farmacéutico desde la prudencia deliberativa.

Se plantea la diferencia ante los códigos de ética y deontología. En la era de la colaboración masiva, el código es un proyecto de futuro de oportunidades. La actitud del farmacéutico en su ejercicio profesional deberá identificarse con la búsqueda de la excelencia en la práctica individual, que tiene como objetivo alcanzar los valores éticos y profesionales que van más allá del cumplimiento de la normativa legal y los códigos deontológicos.

PALABRAS CLAVE

Código de ética; Farmacia

Farm Hosp. 2017;41(3):401-409

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dbarreda@sescam.org (Dolores Barreda Hernández).

Recibido el 29 de julio de 2016; aceptado el 12 de diciembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10611



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Introduction

Education in ethical values is fundamental in any era and in any discipline, as it is a way of educating good professionals, people who, on practicing a profession, will be aware of the fact that, in addition to being a means of livelihood, their profession is not even a technical practice, but rather something much more.

In daily practice, pharmacy can be vulnerable to changes in ethics, making it necessary for this profession to have its own code of conduct set out in writing to serve as a stimulus to pharmacists in their everyday work in the different areas of pharmacy.

Technological developments have focused Medicine on finding a cure, but not on providing integral care for the patients. They are much more than a disease. It is necessary to have healthcare professionals who are excellent clinicians and physicians – healthcare professionals in general – who are capable of connecting with the patients and treating the whole person by strengthening them internally, as Cristina Puchalski of the George Washington Institute believes, in the twentieth century¹.

Every moral decision requires ability². In fact, having a paintbrush and a color-filled palette is useless if one does not have the artistry it takes to put them to good use. Technique is important, but does not suffice unto itself. Making a decision requires a special know-how above and beyond mere technique. That's what has traditionally been known as prudence, not in the most common sense of caution, but rather in the strictest sense of *phronesis* or *prudentia*.

In real life, in everyday professional life, problems do not arise in the form of paradigms neatly fitting any one ethical principle, but rather arise as complex problems encompassing many standpoints. In view of this real-life situation, given that each case is unique unto itself, the only solution consists of dealing with the need for prudence. Beauchamp and Childress, as well as Jonsen and Toulmin take recourse to Aristotle on approaching the subject of prudence³.

Beauchamp and Childress state that it is necessary to distinguish between a right action and a virtuous action, in the sense that virtue is a certain disposition within the subject which, when applied to the rules and principles of ethics, is highly valuable for appropriate professional practice⁴. The nuance of virtue which exists in said practice, on reflecting a certain aspect of care or concern for the patient which is inherent to that virtue. In conjunction with this virtue, they mention a number of virtues, such as compassion, integrity, reliability, righteousness, among which they include discernment in the Aristotelian sense of *phronesis*⁵.

Deliberative ethics, set out and expanded upon among Europeans by Diego Gracia, show themselves to be ethics prudential in nature⁶. Ethics must aspire to educate independent and not merely obedient or hete-

ronomous individuals. This is achieved through deliberation, which deals with that which is a matter of opinion.

Background

According to López Quintás, the task of ethics does not consist of prohibiting but rather of transforming, of uplifting⁷. Ethics is philosophical knowledge. Ethics may be defined as the systematic, critical, formal analysis of human behavior in order to distinguish between right and wrong, good and bad or also the systematic study of human behavior in terms of a scale of values⁸.

As from 1978, the U.S. Encyclopedia of Bioethics defines bioethics as the systematic study of human behavior within the scope of life sciences and healthcare by examining this behavior in the light of moral principles and values⁸.

The scopes of codes of conduct and that of bioethics must be distinguished from one another. The scope of codes of conduct has involved the healthcare professional-to-patient relationship, unlike bioethics, which has broadened its analysis to all of the health sciences. A code of conduct is also of a regulatory and mandatory nature (within the members of the Professional Association), which is not so in the case of Bioethics, which additionally employs interdisciplinary dialogue as a working methodology and pursues a moral consensus among those involved in the discussion through the strength and reasonability of the arguments⁸.

A distinction can be made between ethical maximums and ethical minimums. Ethical minimums deal with determining a foundation based on certain elements considered inalienable which a community decides upon as a basis for living together. Such minimums can be demanded of everyone, and failing to comply with them is not only immoral but, in most cases, punishable⁸. Any other process of approaching the levels of excellence which the individual imposes upon himself or herself would mean entering the sphere of ethical maximums, considering a model of perfection which has to do exclusively with each individual or group and which cannot be considered broadly to encompass the entire community as a whole⁸. To be excellent, one must take risks, one must undergo change. And to consolidate excellence, one must believe in what we do and know that being good is not enough.

Codes of conduct do not encompass all professional ethics as a whole, since from the point in time at which they encompass obligations of minimums, they then fall exclusively within the sphere of duty and govern simply those requirements which a professional group considers basic for their practice, being based on autonomy and monopolistic control (these professionals are the experts in their field)⁸. However, a code of ethics identifies the pursuit of excellence as the attitude inherent to individual professional practice⁸.

Treatises on Ethics for Pharmacists⁸

The U.S.A. was the first country to have a Code of Ethics for Pharmacists, the Philadelphia Pharmacists Association having been the first to draft such a Code in 1848, which served as the model for the Code of Ethics signed by the American Pharmacists Association signed in 1852 and amended thereby in 1922, the latest amendment having been made in 1994.

In 1984, the International Pharmacists Federation proposed the basic principles of a Code of Ethics for Pharmacists considering the major changes undergone by the Pharmacist Profession over the last 30 years. These basic principles were officially adopted at the Sydney Conference in 1989, which were then later amended at the Vancouver Conference in 1997.

In 1998, the Spanish Society of Hospital Pharmacy prepared the first Code of Ethics for Spanish Pharmacists via the Bioethics Commission, in which the pursuit of excellence was identified as the attitude inherent to individual professional practice. This code is intended to be the code of all pharmacists, as could not be otherwise, because there is undoubtedly more that unites us than divides us, independently of the work each one of us does and the geographical area where we work.

The process of preparing a code of ethics is a dynamic process which is consolidated over the course of time in keeping with the social changes and the actual professional reality of our times. It therefore seems advisable to conduct a review and adaptation of the first edition of the Code of Ethics for Pharmacists, dating from 1998, which was prepared by leading pharmacists from the different professional areas in Spanish Pharmacy, who employed the working methodology of conducting a review of sources of information on the extant professional codes of conduct. The present version (Annex 1) is the result of the review process carried out by professional experts in the fields of Hospital Pharmacy and Ethics, Bioethics, Communications and Law with the support of the Spanish Society of Hospital Pharmacy.

Pharmacists' code of ethics analysis

A code of ethics is for the purpose of doing good and avoiding evil. It must be clear, precise and concrete. Its standard is to determine "what the good is" that each profession provides to society, mainly the idea that "he who does not do what he should do right is a wrongdoer". The code is no guarantee of good practices actually being carried out⁹. The code aspires to what a good professional should be in order to assess not only what is prohibited but rather as a recommendation of acting as best possible by complying with ethical maximums. A code of ethics could also be described as a detailed account, but that would require constant updating so that it would not become outdated as soon as it is approved and would have to be set out with fear

and trembling in view of any possible spurious interests and due to its definitively involving commitment, which always commands respect.

Pharmacists are healthcare professionals who contribute to to improvement disease prevention gogod use of medicines.

A pharmaceutical's attitude in his or her professional practice must be identified with the pursuit of excellence in individual practice, which is for the purpose of achieving the ethical and professional values above and beyond compliance with the legal standards.

For the process of updating the Code of Ethics for Pharmacists, the principles and responsibilities of pharmacists to patients, other healthcare professionals and to society are made public.

According to Adela Cortina, professional ethics demands that professionals aspire to excellence. The reasons include this being a fundamental commitment, not a commitment to red tape, but to specific persons, to real live people whose benefit making any social institution and activity meaningful¹⁰. In short, all of us are potential patients, given that, as the saying goes, healthiness is a temporary condition that doesn't have very good prospects looking to the future.

The Code sets out ten principles related to patients. The first of these principles stresses the importance of the Health-Related Quality of Life, an aspect which has been progressively taking on greater importance in recent years, having now become a core objective of healthcare and a yardstick of health outcomes. This is why it is included in this new version of the code that in order to achieve a patient's well-being, which is the pharmacist's prime responsibility, the pharmacist must improve or preserve the patient's health and quality of life.

The patient's right to the intervention of the pharmacist, as an expert in pharmacotherapy in any of the processes in which medicine is involved has been added to the code for the first time ever under article two.

The principles related to other healthcare professionals comprise the second section of the code. This section is of great importance, given that the relationship with other fellow pharmacists, physicians, nurses, nursing assistants..., in other words, with all of the personnel connected with the healthcare provided, is included

These principles related to other healthcare professionals include some new aspects set out in the updated version of the Code regarding the obligation of reporting "with due discretion" the violations of authority or of the ethics proper on the part of other healthcare professionals, as well as principles which mention the involvement of pharmacists in research and teaching.

The final section of the Code sets out the principles in relation to society.

The society in which we are living today is held together by a number of values by way of which it is shaped and defined which cannot be overlooked. There are

some values constant over the course of time as a result of the very nature of mankind, which are therefore untouchable in all those who are of that same nature. What holds the world together, the moral and pre-political principles of the liberal state¹¹. Our environment is undoubtedly one of a relativist society, in which, as the well-known philosophers Habermas and Ratzinger say or as the recipient of the Prince of Asturias Award for Concord, Sartori put it: "If due to a tragic darkening of the collective conscience, skepticism and relativism succeed in cancelling the founding principles of the natural moral law - human decency, respect for human life and the family institution, equality in the social order - democratic order itself would be radically wounded at its roots". It is for this 21st-century world in which we live today and for the pharmacists of generations yet to come that we take this commitment of conduct upon ourselves.

The "safety culture", so important to establish within all of the healthcare organizations, is introduced into the updated Code, aspects such as respect for human life and human dignity and human rights being firmly established.

The last principle reflects the pharmacist's commitment concerning issues related to sustainability and environmental improvement.

The Code reached full completion on September 25, 2015, World Pharmacists Day.

Conclusions

A code of ethics for pharmacists is a tool at the individual and group level, as a profession, making it possible to pursue excellence as the pharmacist's attitude. In day-to-day practice, the Code serves as guide for decision-making in keeping with an ethical commitment. The process of preparing a code of ethics is a dynamic process which is consolidated over the course of time in keeping with the social changes and the actual professional reality of our times.

Funding

No funding

Conflicts of interest

None

References

1. Puchalski C. Hacen falta médicos que sean capaces de conectar con el paciente. *El Mundo* 2015 Ene 25.
2. Gadamer, H.G. *Verdad y método*, trad. De Agud, A. y de Agapito, R. Salamanca: Sígueme; 2013.
3. Jonsen A.R. Casuistry as Methodology in Clinical Ethics. *Theor Med*. 1991 Dec;12(4):295-307.
4. Beauchamp, T.L., Childress, J.F. *Principles of biomedical ethics*. New York: Oxford university press; 2009.
5. Aristóteles. *Ética Nicomáquea*. Madrid: Gredos; 1995.
6. Gracia, D., "Teoría y práctica de la deliberación moral", en Feyto, L., Gracia, D.& Sánchez, M (eds) *Bioética: el estado de la cuestión*, Triacastela, Madrid, 2011, 103.
7. López Quintás A. *El amor humano: su sentido y su alcance*. 3a ed. Madrid :Edibesa; 1994.
8. Soler Company E, coord. Abellán-García, F., Barreda, D. *Ética clínica en Farmacia Hospitalaria*. Madrid: Fundación Salud 2000; 2012.
9. Código de Conducta para funcionarios encargados de hacer cumplir la ley, ONU,1979, Aprobado por la Asamblea General en su Resolución 34/169 del 17 de diciembre de 1979.
10. Cortina A. *Ética mínima*. Madrid: Tecnos, 2000.
11. Habermas J, Ratzinger J. *Entre razón y religión. Dialéctica de la secularización*. México: FCE; 2008.

Annex 1. Pharmacists Code of Ethics v.2.

Pharmacists are healthcare professionals who contribute to improving health, preventing disease and putting medicines to good use.

Each individual pharmacist's attitude in practicing their profession must identify with the pursuit of excellence in their own individual practice for the purpose of achieving the ethical and professional values above and beyond complying with regulations.

I. PATIENT-RELATED ETHICS

1. A pharmacist's prime responsibility is to achieve the patient's well-being by means of properly adapting and monitoring the patient's drug therapy for the purpose of improving or preserving the patient's health and quality of life.
2. Patients are entitled to the intervention of the pharmacist, as an expert in pharmacotherapy, in any of the processes in which medicine is involved.
3. A pharmacist promotes the patient's right to avail of safe, effective treatments.
4. A pharmacist respects the patient's privacy and promotes the bioethical principle of personal autonomy so that patients may take part in the decisions which have a bearing on their health.
5. A pharmacist establishes individual communications with patients which will humanize and facilitate the pharmacist's professional measures and fosters the relationship of trust even when their beliefs and values may differ.
6. A pharmacist provides truthful treatment information suited to each individual patient.
7. A pharmacist takes joint responsibility with the patients for proper treatment adherence.
8. A pharmacist respects the patients' cultural and personal differences, provided that they not infringe upon the personal dignity and rights of others.
9. A pharmacist safeguards the privacy and confidentiality of the patients' personal data, keeping professional secrecy, save those cases for which provision is made under law.

10. A pharmacist puts the benefit of the patients first over his/her own personal, professional, economic or commercial interests.

II. ETHICS RELATED TO OTHER HEALTHCARE PROFESSIONALS

11. A pharmacist keeps his/her professional skills and abilities up to date.
12. A pharmacist avoids working conditions, behaviors or practices which may be detrimental to his/her independence, objectivity or professional judgment.
13. A pharmacist cooperates with his/her colleagues and other healthcare professionals by acting honestly and with integrity in his/her professional relations, regardless of the hierarchical relationship among them and shall avoid unfair competition.
14. A pharmacist respects the authority and actions of his/her colleagues and of other healthcare professionals, even when their beliefs and values may differ from his/her own, provided that they not infringe upon the personal dignity and rights of others.
15. A pharmacist objectively and discreetly informs the respective instances of whatever infractions of the rules of ethics and conduct which he/she has noticed in other colleagues or healthcare professionals.
16. In his/her professional practice, a pharmacist makes certain to contribute to the progress of science and the profession by researching in his/her discipline, abiding by the established rules of ethics and law.
17. When a pharmacist carries out a teaching activity in his/her professional practice, the pharmacist is under the obligation of ensuring good quality instruction, making special mention of the ethical principles inherent to the pharmacy profession.

III. ETHICS RELATED TO SOCIETY

18. A pharmacist takes responsibility for promoting or preserving the improvement in the health of the population.
19. A pharmacist ensures fair distribution of the healthcare resources based on objective, transparent criteria, particularly when these resources are limited.
20. A pharmacist intervenes in the care-providing processes for the purpose of guaranteeing the safety and communication of the problems related to pharmacotherapy, by jointly determining the corrective measures necessary for improvement in conjunction with their colleagues.
21. The pharmacist respects the provisions of law and regulations and cooperates in the amendment thereof whenever, according to technical or scientific criteria, this may contribute toward a greater benefit for the patient and the profession.
22. A pharmacist's responsibility and individual freedom entitles him/her to exercise their right of conscientious objection. In any event, the pharmacist must inform

the competent authority thereof so that the patient will not be deprived of the pharmaceutical care.

23. A pharmacist refrains from contributing toward, advising or taking part in those professional practices or measures in which their knowledge and skills are placed at the service of acts attempting on the life or personal dignity or which infringe upon human rights.
24. A pharmacist fosters respect for the surroundings and environment in relation to medicines by promoting policies for appropriate waste disposal which are educational on environmental protection.

MADRID - DECEMBER 15, 2015
WORLD PHARMACISTS DAY

Working group members

Dolores Barreda Hernández.
Pharmacists Code of Ethics Group Coordinator
Hospital Pharmacy Specialist. Hospital Pharmacist. Bioethics Magister

Members:

Vicente Bellver Capella
Professor of Philosophy of Law. Member of Spain's Bioethics Committee

María Carmen Francés Causapé
Member of the National Royal Academy of Pharmacy

Antonio del Moral García
Supreme Court Judge of Spain's Supreme Court Second Chamber

Jesús Díaz del Campo Lozano
Professor of Communication Ethics

Diana González Bermejo
Hospital Pharmacy Specialist. Hospital Pharmacist. Spanish Hospital Pharmacy Society ETHOS Group Secretary

José López Guzmán
Professor of Pharmaceutical Ethics. Member of the National Royal Academy of Pharmacy.

Ana Mulet Alberola
Hospital Pharmacy Specialist. Pharmacy Pharmacist.

Teresa Requena Caturla
Hospital Pharmacy Specialist. Technician for Madrid's Health Service. Bioethics Magister.

Rosa María Simó Martínez
Hospital Pharmacy Specialist. Hospital Pharmacist. Bioethics Magister. Chairman of the Principality of Asturias Healthcare Ethics Committee.

Enrique Soler Company
Hospital Pharmacy Specialist. Hospital Pharmacist. Bioethics Magister. Spanish Hospital Pharmacy Society ETHOS Group Coordinator

Introducción

La formación en valores éticos es fundamental en cualquier época histórica y en cualquier disciplina, ya que supone formar buenos profesionales, personas que al ejercer una profesión, sepan que además de un medio de vida, ni tan siquiera es un ejercicio técnico, sino bastante más.

La farmacia en la práctica diaria puede ser vulnerable a cambios éticos que necesitan un código de conducta propio y escrito, que dinamice la realidad de la Farmacia cambiante en el trabajo cotidiano en sus distintas áreas.

El desarrollo tecnológico ha puesto el centro de la Medicina en encontrar una cura, pero no en el cuidado integral del paciente. El paciente es mucho más que una enfermedad. Es necesario tener profesionales sanitarios que sean excelentes clínicos y médicos –profesionales sanitarios en general- que sean capaces de conectar con el paciente, tratar a la persona en su conjunto, fortalecerla interiormente, como opina Cristina Puchalski del Instituto George Washington, en el siglo XX¹.

Toda decisión moral requiere gusto². En efecto, de nada sirve tener un pincel y una paleta de colores si luego no se tiene el tino necesario para usarlos. La técnica es importante, pero no basta. Tomar una decisión requiere un tino especial, que va más allá de la mera técnica. Es lo que tradicionalmente se ha denominado prudencia; no en el sentido más común de precaución, sino en el sentido más estricto de *phronesis* o *prudentia*.

En la vida real, en el día a día profesional, los problemas no se presentan como casos paradigmáticos, fácilmente subsumibles bajo algún principio ético, sino que aparecen como problemas complejos que envuelven muchos puntos de vista. Ante esta realidad, puesto que cada caso es singular, la única solución consiste en afrontar la necesidad de la prudencia. Beauchamp y Childress, como Jonsen y Toulmin recurren a Aristóteles al aproximarse al tema de la prudencia³.

Afirman Beauchamp y Childress que es preciso distinguir entre una acción correcta y una acción virtuosa, en el sentido de que la virtud es una determinada disposición en el sujeto que, dirigida a las reglas y a los principios éticos, resulta altamente valiosa para un adecuado ejercicio profesional⁴. El matiz de virtud que hay en ese ejercicio, al reflejar cierto componente de desvelo o preocupación por el paciente que es inherente a esta virtud. Junto a ésta, mencionan una serie de virtudes, como la compasión, la integridad, la confiabilidad, la rectitud, entre las que sitúan el discernimiento (*discernment*) en el sentido aristotélico de *phronesis*⁵.

La ética deliberativa, formulada y desarrollada entre los europeos por Diego Gracia, se presenta a sí misma como una ética de carácter prudencial⁶. La ética tiene que aspirar a formar personas autónomas y no meros sujetos obedientes o heterónomas. Esto se consigue a través de la deliberación, que versa sobre lo opinable.

Antecedentes

Según López Quintás, la tarea de la ética no consiste en prohibir, sino en transformar, en elevar⁷. La Ética es un saber filosófico. Puede definirse como el análisis sistemático, crítico y formal de la conducta humana para discernir lo que es correcto e incorrecto, bueno o malo; o también el estudio sistemático del comportamiento humano en función de una escala de valores⁸.

Desde el año 1978 la enciclopedia de bioética de Estados Unidos de Norteamérica define la bioética como el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y de la atención a la salud, examinando esta conducta a la luz de los valores y de los principios morales⁸.

Debe diferenciarse el ámbito de la deontología y el de la bioética. El ámbito de la deontología ha sido el de la relación profesional sanitario-paciente, a diferencia de la bioética, que ha ampliado su análisis a todas las ciencias de la salud. La deontología tiene, además, carácter normativo y obligatorio (dentro de los miembros del Colegio profesional), no así la Bioética, que utiliza, además, el diálogo interdisciplinar como metodología de trabajo y busca un consenso moral entre los interlocutores a través de la fuerza y razonabilidad de los argumentos⁸.

Se puede distinguir entre una ética de máximos y una ética de mínimos. La ética de mínimos trata de establecer un cimiento basado en unos elementos considerados irrenunciables y que una comunidad decide como base para su convivencia. Tales mínimos son exigibles y su incumplimiento resulta, no sólo inmoral, sino, en la mayoría de los casos, punible⁸. Cualquier otra aproximación a los niveles de excelencia que el individuo se autoimpone significaría entrar en el ámbito de la ética de máximos, planteando un modelo de perfección que atañe exclusivamente a cada persona o grupo, y que no puede plantearse ampliamente al conjunto de la comunidad⁸. Para ser excelentes hay que arriesgar; hay que transformarse. Y para consolidar la excelencia, hay que creer en lo que hacemos y saber que ser bueno no es suficiente.

Los códigos deontológicos no abarcan toda la ética profesional, pues desde el momento que recogen obligaciones de mínimos se sitúan, exclusivamente, en el ámbito del deber, y regulan sencillamente aquellas exigencias que un grupo profesional considera básicas para su ejercicio, estando basadas en la autonomía y el control monopolístico (los profesionales son los expertos en su campo)⁸. Sin embargo, un código de ética identifica la búsqueda de excelencia como la actitud propia del ejercicio profesional individual⁸.

Tratados de Ética Farmacéutica⁸

Estados Unidos fue el primer país que contó con Códigos de Ética Farmacéutica siendo el Colegio de Farmacéuticos de Filadelfia el primero que redactó uno en 1848, el cual constituyó el modelo para la redacción del

Código de Ética que la Asociación Farmacéutica Americana suscribió en 1852 y que modificó en 1922, realizándose la última revisión en 1994.

En 1984 la Asamblea de la Federación Farmacéutica Internacional propuso los principios básicos de un Código de Ética Farmacéutica considerando los cambios importantes que había experimentado la Farmacia en los últimos 30 años. Dichos principios básicos fueron oficialmente adoptados en la Asamblea de Sydney de 1989 y modificados en la Asamblea de Vancouver de 1997.

En 1998, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), a través de la Comisión de Bioética, elaboró el primer Código de Ética Farmacéutica español donde se identifica la búsqueda de excelencia como la actitud propia del ejercicio profesional individual. El código pretende ser, como no puede ser de otra manera el código de todo farmacéutico, porque sin duda es más lo que nos une que lo que nos separa, independientemente del trabajo de cada uno y del ámbito geográfico.

La elaboración de un código de ética es un proceso dinámico que se consolida en el tiempo, de acuerdo a los cambios sociales y a la realidad profesional del momento histórico. Por ello parece conveniente llevar a cabo una revisión y adaptación de la primera edición del Código de Ética Farmacéutica, fechado en el año 1998, que elaboraron farmacéuticos líderes en las diversas áreas profesionales de la Farmacia española, y que como metodología de trabajo realizó revisión de fuentes de información sobre los códigos de conducta profesional existentes. Fruto del proceso de revisión realizado por expertos profesionales tanto de la Farmacia Hospitalaria, como de la Ética, la Bioética, la Comunicación y el Derecho, surge la presente versión (anexo 1), con el soporte de la SEFH.

Análisis código de ética farmacéutica

Un código de ética tiene como objetivo hacer el bien y evitar el mal. Debe ser claro, concreto y preciso. Su estándar es establecer "cuál es el bien" que cada profesión da a la sociedad, fundamentándose en la idea de que "el que no hace bien lo que debe, es un corrupto". El código no es garantía de que se hagan buenas prácticas⁹. El código es una aspiración de un buen profesional, para valorar no sólo lo que está prohibido, sino una propuesta por actuar lo mejor posible, cumpliendo una ética de máximos. Un código de ética también podría describirse con una narración detallada, pero esto obliga a una actualización constante para no quedar obsoleto nada más se apruebe, y debe enunciarse con temblor y con temor, porque puede haber intereses espurios y porque definitivamente compromete y esto infunde siempre respeto.

El farmacéutico es un profesional sanitario que contribuye a mejorar la salud, a prevenir la enfermedad y a hacer un buen uso de los medicamentos.

La actitud del farmacéutico en su ejercicio profesional deberá identificarse con la búsqueda de la excelencia en la práctica individual, que tiene como objetivo alcanzar los valores éticos y profesionales que exceden al cumplimiento de la normativa legal.

En la actualización del Código de Ética Farmacéutica se hacen públicos los principios y las responsabilidades del farmacéutico en relación con el paciente, con otros profesionales de la salud y con la sociedad.

Según Adela Cortina, la ética de la profesión exige de los profesionales aspirar a la excelencia. Entre otras razones, porque su compromiso fundamental, no es el que le liga a la burocracia, sino a las personas concretas, a las personas de carne y hueso, cuyo beneficio da sentido a cualquier actividad e institución social¹⁰. En definitiva, pacientes somos todas la personas, pues ya dice el aforismo, que la salud es un estado temporal que no augura nada bueno.

El código presenta diez principios relacionados con el paciente. En el primero se resalta la importancia de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud, aspecto que ha ido cobrando importancia en los últimos años, llegando a ser un objetivo central de la asistencia sanitaria y una medida de resultados en salud. Es por ello que en esta nueva versión del código se recoge que para procurar el bienestar del paciente, primera responsabilidad del farmacéutico, éste debe mejorar o preservar la salud y calidad de vida del mismo.

Por primera vez se introduce en el código, en su artículo número dos, el derecho del paciente a la intervención del farmacéutico, como experto en la farmacoterapia en cualquiera de los procesos en que intervenga el medicamento.

Los principios relacionados con otros profesionales de la salud suponen el segundo apartado del código. Este apartado tiene mucha relevancia, ya que se incluye la relación con otros compañeros farmacéuticos, médicos, enfermeras, auxiliares..., es decir, con todo el personal vinculado a la asistencia sanitaria.

Dentro de estos principios relacionados con otros profesionales de la salud, se establecen en la versión actualizada del código nuevos aspectos relacionados con el deber de comunicar "con la discreción debida" las infracciones de competencia o de la propia ética de otros profesionales sanitarios, así como principios que mencionan la implicación del farmacéutico en la investigación y la docencia.

Y ya en el último apartado del código encontramos los principios relacionados con la sociedad.

La sociedad en la que vivimos está sujeta a una serie de valores que la conforman y definen, y que no pueden olvidarse. Hay valores permanentes que brotan de la naturaleza del hombre y que, por tanto, son intocables en todos los que participan de dicha naturaleza. Lo que cohesiona el mundo, los fundamentos morales y prepolíticos del estado liberal¹¹. Sin duda nuestro entorno es de una sociedad relativista, en la que, tal y como dicen filósofos

reconocidos como Habermas y Ratzinger o como el premio príncipe de Asturias de la concordia, Sartori: "Si por un trágico oscurecimiento de la conciencia colectiva, el escepticismo y el relativismo ético llegaran a cancelar los principios fundamentales de la ley moral natural - dignidad de la persona, respeto a su vida y a la institución familiar, equidad en el ordenamiento social- la democracia quedaría radicalmente herida en sus fundamentos". Para este mundo del s. XXI en el que vivimos hoy, y para los farmacéuticos de generaciones venideras es para los que asumimos este compromiso de conducta.

En el código actualizado se introduce la "cultura de seguridad", tan importante de instaurar dentro de todas las organizaciones sanitarias, y se afianzan aspectos como el respeto a la vida, la dignidad de la persona y los derechos humanos.

Y con el último principio se deja reflejado el compromiso del farmacéutico en temas relacionados con la sostenibilidad y mejora del medio ambiente.

El código se dio por terminado el 25 de septiembre de 2015 día mundial del farmacéutico.

Conclusiones

Un código de ética farmacéutica es una herramienta a nivel individual y colectivo - como profesión-, que permite la búsqueda de la excelencia como actitud del farmacéutico. En la práctica laboral diaria, orienta en la toma de decisiones de acuerdo a un compromiso ético. Su elaboración es un proceso dinámico que se consolida en el tiempo, atendiendo a los cambios sociales y a la realidad profesional del momento histórico.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Ninguno.

Referencias

1. Puchalski C. Hacen falta médicos que sean capaces de conectar con el paciente. *El Mundo* 2015 Ene 25
2. Gadamer, H.G. Verdad y método, trad. De Agud, A. y de Agapito, R. Salamanca: Sígueme; 2013
3. Jonsen A.R. Casuistry as Methodology in Clinical Ethics. *Theor Med.* 1991 Dec;12(4):295-307.
4. Beauchamp, T.L., Childress, J.F. Principles of biomedical ethics. New york: Oxford university press; 2009
5. Aristóteles. Ética Nicomáquea. Madrid: Gredos; 1995
6. Gracia, D., "Teoría y práctica de la deliberación moral", en Feyto, L., Gracia, D. & Sánchez, M (eds) Bioética: el estado de la cuestión, Triacastela, Madrid, 2011, 103
7. López Quintás A. El amor humano: su sentido y su alcance. 3a ed. Madrid :Edibesa; 1994
8. Soler Company E, coord. Abellán-García, F., Barreda, D. Ética clínica en Farmacia Hospitalaria. Madrid: Fundación Salud 2000; 2012.

9. Código de Conducta para funcionarios encargados de hacer cumplir la ley, ONU,1979, Aprobado por la Asamblea General en su Resolución 34/169 del 17 de diciembre de 1979.
10. Cortina A. Ética mínima. Madrid: Tecnos, 2000.
11. Habermas J, Ratzinger J. Entre razón y religión. Dialéctica de la secularización. México: FCE; 2008

Anexo 1. Código de Ética Farmacéutica v.2.

El farmacéutico es un profesional sanitario que contribuye a mejorar la salud, a prevenir la enfermedad y a hacer un buen uso de los medicamentos.

La actitud del farmacéutico en su ejercicio profesional deberá identificarse con la búsqueda de la excelencia en la práctica individual, que tiene como objetivo alcanzar los valores éticos y profesionales que exceden al cumplimiento de la normativa legal.

I. RELACIONADOS CON EL PACIENTE

1. La primera responsabilidad del farmacéutico es procurar el bienestar del paciente mediante la adecuación y seguimiento de su farmacoterapia, con objeto de mejorar o preservar su salud y calidad de vida.
2. El paciente tiene derecho a la intervención del farmacéutico, como experto en la farmacoterapia en cualquiera de los procesos en que intervenga el medicamento.
3. El farmacéutico promoverá el derecho del paciente al acceso a tratamientos eficaces y seguros.
4. El farmacéutico respetará la dignidad del paciente y promoverá el principio bioético de autonomía de las personas, de forma que pueda tomar parte en las decisiones que atañen a su salud.
5. El farmacéutico establecerá con el paciente una comunicación personalizada que humanice y facilite su actuación profesional y fomentará la relación de confianza aun cuando sus creencias y valores sean diferentes.
6. El farmacéutico proporcionará una información terapéutica veraz y adecuada a cada paciente.
7. El farmacéutico se corresponsabilizará con el paciente en la correcta adherencia terapéutica.
8. El farmacéutico respetará las diferencias culturales y personales de los pacientes, siempre que no atenten contra la dignidad y derechos de los demás.
9. El farmacéutico protegerá la privacidad y la confidencialidad de los datos de los pacientes, guardando el secreto profesional, salvo en los casos previstos por la ley.
10. El farmacéutico antepondrá el beneficio del paciente a sus intereses personales, profesionales, económicos o comerciales.

II. RELACIONADOS CON OTROS PROFESIONALES DE LA SALUD

11. El farmacéutico mantendrá actualizada sus competencias y sus habilidades profesionales.

12. El farmacéutico evitará prácticas, comportamientos o condiciones de trabajo que puedan perjudicar su independencia, objetividad o juicio profesional.
13. El farmacéutico cooperará con sus colegas y con otros profesionales de la salud actuando con honestidad e integridad en sus relaciones profesionales, sea cual fuere la relación jerárquica entre ellos y se evitará la competencia desleal.
14. El farmacéutico respetará la competencia y actuaciones de sus colegas y de otros profesionales de la salud, aun cuando sus creencias y valores sean diferentes de las propias, siempre que no atente contra la dignidad y derechos de los demás.
15. El farmacéutico deberá comunicar a las instancias correspondientes, de forma objetiva y con la debida discreción, las infracciones de las normas éticas y de competencia profesional que haya podido observar en otros colegas o profesionales de la salud.
16. El farmacéutico, en el ejercicio de su profesión, procurará contribuir al progreso de la ciencia y de la profesión investigando en su disciplina, siguiendo las normas éticas y legales establecidas.
17. El farmacéutico, cuando en su ejercicio profesional desarrolle actividad docente, tiene el deber de velar por la buena calidad de la enseñanza, haciendo especial mención a los principios éticos consustanciales a la profesión farmacéutica.

III. RELACIONADOS CON LA SOCIEDAD

18. El farmacéutico asumirá la responsabilidad de promover y preservar la mejora del estado de salud de la población.
19. El farmacéutico procurará una distribución equitativa, con criterios objetivos y transparentes de los recursos sanitarios, en particular cuando éstos sean limitados.
20. El farmacéutico intervendrá en los procesos asistenciales, con el fin de garantizar la seguridad y la comunicación de los problemas relacionados con la farmacoterapia, estableciendo de forma colegiada las acciones correctoras y de mejora necesarias.
21. El farmacéutico respetará las disposiciones legales y regulaciones normativas. Cooperará en su modificación cuando, según criterios técnicos o científicos, se contribuya a un mayor beneficio del paciente y de la profesión.
22. La responsabilidad y libertad personal del farmacéutico le faculta para ejercer su derecho a la objeción de conciencia. En todo caso, deberá comunicar este hecho a la autoridad competente, con objeto de que el paciente no quede privado de la asistencia farmacéutica.
23. El farmacéutico se abstendrá de contribuir, asesorar o participar en aquellas prácticas o actuaciones profesionales, en que sus conocimientos y competencias sean puestos al servicio de actos que atenten

contra la vida, la dignidad de la persona o contra los derechos humanos.

24. El farmacéutico fomentará el respeto al entorno y al medio ambiente en relación al medicamento, promoviendo políticas de eliminación adecuadas de residuos y que eduquen en la protección medioambiental.

MADRID, A 15 DE DICIEMBRE DE 2015,
DÍA MUNDIAL DEL FARMACÉUTICO

Composicion del grupo de trabajo

Dolores Barreda Hernández.
Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica de Hospital. Magíster en Bioética. Coordinadora del grupo Código de ética farmacéutica

Vocales:

Vicente Bellver Capella
Profesor de Filosofía del Derecho. Miembro del Comité de Bioética de España

M^a Carmen Francés Causapé
Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Antonio del Moral García
Magistrado de la Sala Segunda del Tribunal Supremo de España.

Jesús Díaz del Campo Lozano
Profesor de Ética de la Comunicación

Diana González Bermejo
Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica de Hospital. Secretaria del Grupo ETHOS de la SEFH

José López Guzmán
Profesor de Ética Farmacéutica. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Ana Mulet Alberola
Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica Oficina de Farmacia.

Teresa Requena Caturla
Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnico del servicio Madrileño de Salud. Magíster en Bioética.

Rosa María Simó Martínez
Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica de Hospital. Magíster en Bioética. Presidente del comité de ética asistencial del Principado de Asturias.

Enrique Soler Company
Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutico de Hospital. Magíster en Bioética. Coordinador del Grupo ETHOS de la SEFH.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Maestro Nombela A, Almodóvar Carretón MJ, Saavedra Quirós V, Barreda Velázquez C, Jamart Sánchez L. Mirabegron, a breakthrough in overactive bladder syndrome? Farm Hosp. 2017;41(3):410-422.
- Maestro Nombela A, Almodóvar Carretón MJ, Saavedra Quirós V, Barreda Velázquez C, Jamart Sánchez L. Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva? Farm Hosp. 2017;41(3):410-422.

**REVISIONES**

Artículo bilingüe inglés/español

Mirabegron, a breakthrough in overactive bladder syndrome?

Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?

Almudena Maestro Nombela¹, María José Almodóvar Carretón², Virginia Saavedra Quirós¹, Carlos Barreda Velázquez² and Lucía Jamart Sánchez²¹Pharmacy Unit. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. ²Pharmacy Unit. Northwest Hospital Management. Madrid. Spain.**Abstract**

Objective: Overactive bladder syndrome is a condition with high prevalence, which has a negative impact on patients' quality of life. A drug with a novel mechanism of action has been recently approved: mirabegron. The objective of this study is to review the scientific evidence available on mirabegron, with the aim to analyze its efficacy, safety and cost, and thus estimate its role within current pharmacotherapy.

Methods: The effectiveness and safety of mirabegron were analyzed through an evaluation of scientific evidence. The cost of different pharmacological alternatives was calculated based on their Defined Daily Dose (DDD) and their manufacturer's sale price.

Results: The use of mirabegron in the treatment of overactive bladder syndrome is supported by three randomized clinical trials, controlled with placebo, at 12 weeks. All three share the same primary efficacy variables (number of incontinence episodes per 24 hours and number of micturitions per 24 hours). Long-term efficacy data are based on a 12-month study, where efficacy outcomes were measured as secondary variables. In all studies, mirabegron showed a significant but modest effect. Some of the most frequently detected adverse effects were: hypertension, increase of glucose in blood, headache, urinary tract infections, constipation and tachycardia. Special attention must be paid to cardiovascular events.

Conclusions: The clinical efficacy of mirabegron is very modest and comparable to that achieved with the other drugs approved for this indication. Moreover, it is more expensive than other therapeutic options. Cardiac risks and urinary infections only allow to consider it as an alternative option to anticholi-

Resumen

Objetivo: El síndrome de vejiga hiperactiva es una patología con elevada prevalencia y que tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Recientemente se ha aprobado un fármaco con un novedoso mecanismo de acción: el mirabegrón. El objetivo de este estudio es revisar la evidencia científica disponible sobre el mirabegrón, con el fin de analizar su eficacia, seguridad y coste, y así estimar su papel en la farmacoterapia actual.

Metodología: La eficacia y seguridad del mirabegrón se analizó mediante una evaluación de la evidencia científica. El coste de las diferentes alternativas farmacológicas se calculó en base a sus dosis diarias definidas (DDD) y el precio de venta del laboratorio.

Resultados: Tres ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, apoyan el uso del mirabegrón en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva. Los tres comparten las mismas variables principales de eficacia (número de episodios de incontinencia/24 h y número de micciones/24 h). Los datos de eficacia a largo plazo se basan en un estudio de seguridad de 12 meses de duración en el que los resultados de eficacia se medían como variables secundarias. En todos los estudios, el mirabegrón mostró un efecto significativo pero modesto. Entre los efectos adversos más frecuentes se detectaron hipertensión, aumento de glucosa en sangre, dolor de cabeza, infecciones del tracto urinario, estreñimiento y taquicardia. Se debe prestar especial atención a los eventos cardiovasculares.

Conclusiones: La eficacia clínica del mirabegrón es muy modesta y comparable a la conseguida con el resto de fármacos aprobados para esta indicación. Además, presenta un mayor coste que otras alternativas terapéuticas. Los riesgos cardiacos e infecciones urinarias solo hacen posible considerarlo como

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: almudena.maestro@salud.madrid.org (Almudena Maestro Nombela).

Recibido el 8 de agosto de 2016; aceptado el 4 de enero de 2017.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10620



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

nergic drugs, when these are contraindicated, show no clinical efficacy, or cause unacceptable adverse effects.

KEYWORDS

Mirabegron; Overactive bladder syndrome; Selective β 3-adrenoceptor agonist; Efficacy; Evidence; Safety

Farm Hosp. 2017;41(3):410-422

Introduction

Overactive Bladder Syndrome (OBS) is defined as the urgency to urinate, with or without incontinence, alongside an increase in the frequency of micturitions and nocturia, in the absence of urinary infection and other conditions. Its etiology is not completely clear, but it is known that there is an increase in the activity of the detrusor muscle¹⁻².

The prevalence of OBS is estimated as 11.8% of the overall population, with similar rates in women and men; it affects >400 million persons in the world¹. Its prevalence increases with age, and there are 30-40% of >75-year-old people affected¹.

Even though this disease is not life-threatening, it represents a problem with a major negative impact on the quality of life of patients and their relatives or carers, because it affects social and sexual functions, personal relationships, and everyday working life¹⁻².

The initial treatment for all patients with urinary incontinence includes lifestyle changes and behavioural therapy (bladder training, pelvic floor muscle exercises, etc.)¹⁻²⁻⁴. Behavioural therapies can be used in combination with drug treatments⁴.

Antimuscarinic drugs represent the cornerstone of drug treatment for OBS¹⁻³⁻⁴. They act by blocking the muscarinic receptors in the bladder wall, reducing the contractibility of the detrusor muscle. Mouth dryness is their main adverse effect, though they can also cause constipation, blurry vision, fatigue, and cognitive dysfunction.

Mirabegron is the first in a new class of drugs in the group of selective β 3-adrenoceptor agonists, which prevail in the detrusor muscle of the bladder. Their bladder activation facilitates urine storage, because it causes the relaxation of the smooth muscle of the bladder. It is considered that this allows to increase the bladder capacity and to reduce the frequency of contractions and, therefore, of involuntary micturitions².

Objective

The objective of this study is to review the scientific evidence available on mirabegron, with the aim to analyze its efficacy, safety and cost, and thus estimate its role within current pharmacotherapy.

una alternativa a los anticolinérgicos cuando estos estén contraindicados, sean clínicamente ineficaces o sus efectos adversos sean inaceptables.

PALABRAS CLAVE

Mirabegrón; Síndrome de vejiga hiperactiva; Agonista selectivo receptor β 3-adrenérgico; Eficacia; Evidencia; Seguridad

Farm Hosp. 2017;41(3):410-422

Materials and methods

The efficacy and safety of mirabegron were analyzed through an assessment of scientific evidence using browsers of primary bibliographic sources. On June, 2015, a search was conducted in the Trip Data Base and PubMed medical databases, using the term "mirabegron". In total, 933,208 articles were identified. The following search filters were subsequently applied in order to select the most adequate articles:

On one hand, the following filter was applied: Clinical Trial, full text, publication date within the last five years, and humans: 34 results were obtained.

On the other hand, they were filtered by Review, full text, publication date within the last five years, and species in human: 39 results were identified.

There was also a review of the different clinical guidelines¹⁻²⁻³⁻⁴⁻¹⁰⁻¹² available on the treatment of Overactive Bladder Syndrome, as well as the product specifications for mirabegron⁵.

Additionally, the Report by the EPAR (European Public Assessment Reports) about this drug was analyzed², in order to select all those clinical trials that were used by the European Medicines Agency for the approval of its marketing authorization.

The cost of the different pharmacological alternatives was assessed according to their Defined Daily Dose (DDD), obtained from the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, reviewed on June, 2015. The cost obtained from the BotPlus program was considered; this was reviewed on June, 2015. For those molecules with different formulations, such as the case of generics, the cost of the cheapest formulation was considered.

Results

Three randomized clinical trials (RCTs) (Phase III), placebo-controlled, double-blind, and with 12 weeks of duration, support the use of mirabegron for the treatment of OBS (ECA CL-046, CL-047 and CL-074)⁶⁻⁷⁻⁸. Their characteristics appear in Table 1.

Before each study, there was a pre-inclusion double-blind period of 2 weeks in order to select patients; after this, patients were randomized to the drug under study.

Table 1. Characteristics of the randomized clinical trials evaluating the efficacy of mirabegron

Study	Objective	Design	Treatment	Population	Duration
CL-046 (SCORPIO)	Efficacy and safety of mirabegron vs. placebo and tolterodine.	Phase III, randomized, double-blind, controlled by placebo and active treatment.	Placebo Mirabegron 50 or 100 mg Tolterodine 4 mg daily	1987	12 weeks
CL-047 (ARIES)	Efficacy and safety of mirabegron vs. placebo.	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled.	Placebo Mirabegron 50 or 100 mg daily	1329	12 weeks
CL-074 (CAPRICORN)	Efficacy and safety of mirabegron vs. placebo.	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled.	Placebo Mirabegron 25 or 50 mg	1306	12 weeks

The patients selected were ≥ 18 -year-old men and women, with OBS symptoms for at least 3 months, with a mean frequency of ≥ 8 micturitions/24 hours, and at least 3 urgency episodes (grades 3 or 4), with or without incontinence, collected in a 3-day urination diary during the pre-inclusion period. Those patients with stress or mixed incontinence with predominant stress were excluded from the study, as well as those with a mean > 3.000 ml volume of urine per day. Patients with severe hypertension and clinical ECG alterations were also excluded.

The number of patients included in the three clinical trials was 4,622. Patients were randomized to receive mirabegron 25, 50 or 100mg vs. placebo. In the CL-046⁸ study, Tolterodine 4mg was also included as active control, but there was no statistical comparison vs. mirabegron, because the clinical trial was not designed for this. The majority of the patients included in the studies were women (72-83%), with a mean age of 59-to-61-years. They presented a mean frequency of 11-12 urinations per day, with 2-3 incontinence episodes (in the incontinent sub-group, which represented 59% in two of the clinical trials, and 70% in the other). Around 49-60% of patients had been previously treated with anticholinergic agents.

The design of pivotal studies, including objectives, inclusion and exclusion criteria, primary and secondary efficacy variables, is acceptable, and in general coincide with the Guidelines by *The Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). The population also seems to be adequate and representative.

Efficacy

All studies share the same primary efficacy variables⁶⁻⁷⁻⁸:

- Changes from baseline to the final visit in the mean number of incontinence episodes within 24 hours, based on the entries in the urination diary 3 days before each control visit. Only in the sub-group of incontinent patients.
- Changes from baseline to the final visit in the number of urinations at 24 hours, based on the entries in the urination diary 3 days before the control visit.

The secondary variables included⁶⁻⁷⁻⁸: changes from baseline to the final visit in the mean volume per urination, change in the mean number of urinations per 24 hours at 4 weeks, change in the mean number of incontinence episodes per 24 hours at 4 weeks, and percentage of responders with no episodes.

Quality of life was assessed by using OBS questionnaires assigning scores to aspects such as concern about the symptoms (range 0 to 100), Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) and Visual Scale of Satisfaction with Treatment (TS-VAS, range 0 to 10)⁶⁻⁷⁻⁸.

Results of the studies:

- Number of incontinence episodes per 24 hours: The mean number of incontinence episodes within 24 hours at baseline was comparable in all studies. All mirabegron groups showed a reduction in the number of incontinence episodes per 24 hours in the final visit vs. placebo. The mean reduction in the number of episodes was -1.10, -1.49 and -1.50 for placebo, mirabegron 50mg and mirabegron 100mg, respectively. The differences in the reduction vs. placebo were -0.40 (mirabegron 50mg) and -0.41 (mirabegron 100 mg)². These differences, though statistically significant, had little clinical relevance. The difference between tolterodine and placebo was not statistically significant (-0.10)².
- Number of urinations per 24 hours: The mean number of urinations within 24 hours at baseline was comparable in all studies. All mirabegron groups showed a reduction in the number of urinations per 24 hours vs. placebo. The mean change was of -1.20, -1.75 and -1.74 for placebo, mirabegron 50mg and mirabegron 100mg, respectively. The differences in reduction vs. placebo were -0.55 (mirabegron 50mg) and -0.54 (mirabegron 100mg)². These differences, though statistically significant, had little clinical relevance. The differences between tolterodine and placebo (0.25) were not statistically significant.
- Volume passed per urination in 24 hours: The mean volume per urination at baseline was comparable in

all studies. All mirabegron groups demonstrated an increase in the volume passed per urination vs. placebo.

The mean change was of 9.4, 21.4 and 21.7 mL for placebo, mirabegron 50mg and 100mg, respectively. The mean difference compared vs. placebo was 11.9 mL (mirabegron 50mg) and 12.3 mL (mirabegron 100mg)². These differences were statistically significant both with mirabegron and tolterodine.

There were no significant differences in terms of the number of responders with no incontinence episodes at 12 weeks between mirabegron and placebo, or between tolterodine and placebo².

No dose-dependent effect was observed, because the 100mg dose did not demonstrate being better than the 50mg dose. However, the 25mg dose did show lower effect vs. the 50mg dose².

Regarding patient perception about the improvement in their quality of life, mirabegron demonstrated a reduction in the Scale of Concern about Symptoms (improvement) compared with placebo, as well as in Patient Perception of Bladder Condition².

Long-term efficacy data are based on a 12-month study on safety (CL-049)⁹ which included 2,452 patients (part of these came from previous studies), where efficacy outcomes were measured as secondary variables, and the highest evidence was obtained in the non-formal comparison between mirabegron and tolterodine. The reduction in the number of incontinence episodes per 24 hours was -1.01 with mirabegron 50mg and -1.26 with tolterodine². The change in the number of urinations per 24 hours was -1.27 with mirabegron 50mg and -1.39 with tolterodine. Even though the results obtained don't suggest an efficacy loss, the lack of a placebo arm and of statistical comparison does not allow to reach any conclusions about the sustained effect of mirabegron². Even so, the comparison of effects between mirabegron and tolterodine reveals a similar effect both at short term and long term.

Summing up, an effect in favour of mirabegron can be observed when analyzing all studies, both for primary and secondary variables, which is statistically significant in the majority of cases. The comparison with tolterodine shows a similar effect. The effect of mirabegron is significant but modest, and in line with the rest of medications approved for this indication²⁻¹⁴⁻¹⁶.

Safety

The safety data available are based mostly on the exposure of patients who participated in the 12-week pivotal clinical trials⁶⁻⁷⁻⁸, and on the patients included in the long-term 12-month study, where the primary variable was safety⁹.

In the three placebo-controlled studies at 12 weeks²⁻⁶⁻⁷⁻⁸, 88% of patients completed treatment with mirabegron, and 4% abandoned the study due to adverse

events. The majority of adverse reactions were mild to moderate. During this short-term exposure, 53.4% of patients reported some adverse effect (55.2% with tolterodine and 60.2% with placebo). The most frequent adverse effects were: nasopharyngitis (7.4%), hypertension (5.2%), increase of glucose in blood (5.7%), headache (3.1%), urinary tract infections (2.9%), constipation (2.1%) and tachycardia (1.2%). Tachycardia led to treatment discontinuation in 0.1% of cases. Severe adverse reactions included atrial fibrillation (0.2%). Mouth dryness was much more frequent in the tolterodine 4mg arm (mirabegron 1.7% vs. tolterodine 10.4%).

When assessing long-term safety⁹, the percentage of patients with 1 or more adverse effects was 60.5% for mirabegron and 62.6% for tolterodine. The most frequent adverse reactions were similar between groups, except for mouth dryness: 8.6% with tolterodine vs. 2.8% with mirabegron 50mg. Severe adverse events were reported in 5.2% and 6.2% of patients on mirabegron (50 and 100mg), and 5.4% of patients with tolterodine. Treatment discontinuation as a consequence of adverse reactions occurred in 6.4% and 5.9% of patients on mirabegron (50 and 100 mg) and in 6.0% of patients on tolterodine.

The incidence of adverse effects leading to treatment discontinuation was similar in all groups (including placebo). There were no qualitative differences between exposures at short vs. long term².

Cardiovascular events were closely watched during the studies. Mirabegron showed a modest increase in pulse and arterial blood pressure (1 bpm and \leq 1 mm Hg vs. placebo); these were reversible after treatment interruption². Regarding the effect on the QT interval, the 50mg dose seems to be safe, and has not shown a clinically relevant QT interval prolongation. However, the clinical trials did not include patients with previous QT interval prolongation or patients on treatment with medications that lead to QT interval prolongation; therefore, the effect on this type of patients is unknown, and caution is recommended². Moreover, it has not been evaluated in patients with severe non-controlled hypertension (SBP \geq 189 mm Hg and/or DBP \geq 110 mm Hg); therefore, it is not recommended to use it in this type of patients. There are limited data for patients with Stage 2 hypertension (SBP \geq 160 mm Hg or DBP \geq 100 mm Hg).

In total, there were 34 cases of hypersensitivity (23 in short-term studies and 11 during the long-term studies). The incidence and severity of these reactions was 2-3 times higher with the 100mg dose of mirabegron than with tolterodine or placebo.

The Monthly Newsletter of February, 2016¹⁷ by the Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (AEMPS) includes any new safety information derived of the evaluation of periodical safety reports. Regarding mirabegron, there were reports of hypertension episodes, constipation, diarrhoea, headache and dizziness.

As a result of the severe cases of hypertension and blood pressure increase in patients under treatment with mirabegron, the AEMPS sent a letter about safety to healthcare professionals¹⁸, reminding them that its use is contraindicated in patients with severe uncontrolled hypertension, and recommending to measure blood pressure before initiating treatment, and to conduct regular controls, particularly in patients with hypertension.

Special precautions for use:

- **Renal impairment:** Mirabegron has not been studied in patients with end-stage renal disease (GFR < 15 ml/min/1.73 m² or haemodialysis) and, therefore, its use is not recommended in this population. There are limited data for patients with severe renal impairment (GFR from 15 to 29 ml/min/1.73 m²). For this population, it is recommended to reduce the dose to 25 mg²⁻⁵ (this strength has not been marketed, and 50mg tablets cannot be split). Its use is not recommended for patients with severe renal impairment (GFR from 15 to 29 ml/min/1.73 m²) who are receiving concomitant treatment with potent CYP3A inhibitors.
- **Liver impairment:** Mirabegron has not been studied in patients with severe liver impairment (Class C Child-Pugh), and therefore its use is not recommended in this patient population. Its use is not recommended either for patients with moderate liver impairment (Class B Child-Pugh), who are under concomitant treatment with potent CYP3A inhibitors. The recommended dose for patients with moderate liver impairment (Class B Child-Pugh) is 25 mg²⁻⁵.
- **Fertility, pregnancy and breastfeeding:** The effect of mirabegron on human fertility has not been determined. There are limited data about its use in pregnant women. Its use is not recommended during pregnancy, or for women of childbearing age who are not

using contraceptive methods²⁻⁵. No studies have been conducted to evaluate the impact of mirabegron on milk production in humans, its presence in human milk or its effects on the breastfed baby; therefore, it should not be administered during the breastfeeding period²⁻⁵.

Interactions:

No clinically relevant pharmacological interactions are expected between mirabegron and medications that are inhibitors, inducers and substrates for CYP450 isoenzymes or transporters, except in the case of CYP2D6 substrates²⁻⁵.

Mirabegron has moderate inhibitor potency on CYP2D6. Caution is recommended, if administered concomitantly with medications with narrow therapeutic range and that are significantly metabolized by CYP2D6, such as thioridazine, Type 1C antiarrhythmics (for example, flecainide, propafenone) and tricyclic antidepressants (for example, imipramine, desipramine)²⁻⁵.

Effect of mirabegron on transporters: It is a weak P-gp inhibitor. For patients initiating treatment with a combination of mirabegron and digoxin, the lowest dose of digoxin should be initially prescribed, and then its serum concentrations should be monitored for dose adjustment. The potential of mirabegron for P-gp inhibition should be taken into account when used in combination with P-gp sensitive substrates, such as dabigatran²⁻⁵.

RISK MANAGEMENT PLAN BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY

This medication is subject to additional follow-up, in order to detect new safety information. All healthcare professionals are invited to report any suspected adverse reactions²⁻⁵.

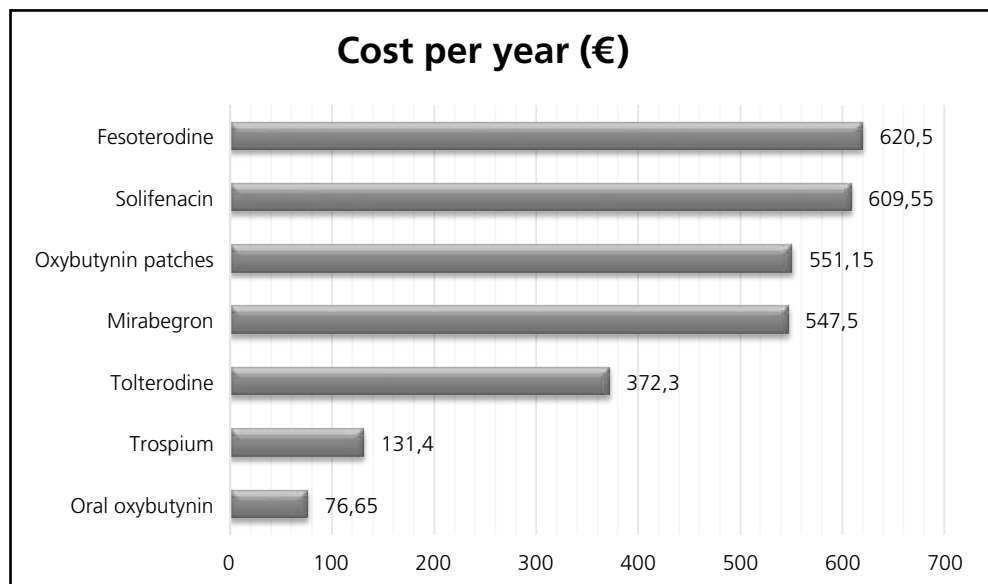


FIGURE 1. Comparative graph of the prices of treatments for OBS.

The risk management plan by the EMA includes two identified major risks (increased heart rate and tachycardia, and hypersensitivity reactions) and five potential major risks (QT prolongation, hypertension, urinary tract infections, embryo-fetal toxicity, and concomitant treatment with CYP2D6 substrates with narrow therapeutic range). They consider that there is lack of information for some situations (end-stage renal disease, cardiovascular and a higher risk to develop heart failure, in Paediatrics and lymphocyte reduction). In all these cases, they recommend routine pharmacovigilance, and they also recommend conducting a post-approval study in order to research cardiovascular safety, particularly in elderly patients²⁻⁵.

Cost

Table 2 shows the annual cost of the different pharmacological options for OBS available in Spain on June, 2015. Mirabegron has a cost per year of 547.5 €.

Discussion

Mirabegron represents a new option for the treatment of Overactive Bladder Syndrome, with a new mechanism of action (β_3 -adrenoceptor agonist)²⁻¹⁴.

It has demonstrated a beneficial effect on the main symptoms of OBS, such as the reduction in frequency of urinations, in the number of incontinence and urgency episodes, and an increase in the volume of urine per urination. However, this effect is modest and comparable with that achieved by other agents approved for this indication (for example, antimuscarinic drugs).

There are limited long-term efficacy data. The studies conducted with this drug have short duration, which makes it difficult to evaluate the real efficacy of mirabegron at long term. There is a high response to placebo, and therefore the absolute improvement with mirabegron is very small and might not be clinically relevant in everyday clinical practice². In clinical trials, it has not even reduced one incontinence episode per day vs. pla-

cebo; and regarding the number of urinations / day, it has not achieved a reduction of one urination per day over placebo, in patients with a mean of 11-12 urinations per 24 hours.

Besides, no comparative studies have been conducted vs. anticholinergic drugs. Indirect comparisons show that the extent of the effect of mirabegron is similar to that of other drugs used for the treatment of Overactive Bladder. The NICE guidelines¹⁴ have positioned it as an alternative option in patients for whom anticholinergic drugs are contraindicated, not clinically effective, or cause unacceptable adverse effects.

In terms of its profile of adverse effects, mirabegron seems to be well tolerated. Overall, it shows a safety profile comparable with the one shown by anticholinergic drugs. It causes less mouth dryness than tolterodine, but there are no differences in the number of treatment discontinuations due to adverse reactions. Unlike anticholinergic drugs, caution is required when administered with medications with narrow therapeutic range that are metabolized by CYP2D6. In terms of cardiovascular safety, it causes a modest increase in pulse and blood pressure. The Risk Management Plan by the EMA describes as major risks the increase in heart rate and tachycardia, and hypersensitivity reactions²⁻⁵.

Mirabegron presents a cost similar to that of solifenacin and fesoterodine, but it is more expensive than tolterodine, trospium and oxybutynin.

The conclusion is that mirabegron does not offer any additional benefit in terms of OBS treatment, and therefore does not represent a therapeutic breakthrough. Its clinical efficacy is very modest, and comparable to that achieved with the rest of drugs approved for this indication, and its cost is higher than that for other therapeutic options. Moreover, it will only be possible to consider it as an alternative to anticholinergic drugs when these are contraindicated, lack clinical efficacy, or cause unacceptable adverse effects, due to its cardiac risks, urinary infections, and the uncertainty about its long-term safety.

Table 2. Cost of treatments for OBS available in Spain

Drug	Dosing regimen	Ddd	Formulation	Cost (€)	Cost/day (€/day)	Cost per year (€)
Oxybutynin 5 mg oral	1 tablet/8h	15 mg	Package with 60 tablets	4.15	0.21	76.65
Trospium 20 mg	1 tablet/12 h	40 mg	Package with 60 pills	10.71	0.36	131.4
Tolterodine 4 mg	1 capsule/24 h	4 mg	Package with 28 capsules	28.58	1.02	372.3
Mirabegron 50 mg	1 tablet/24h	50 mg	Package with 30 tablets	45.12	1.5	547.5
Oxybutynin 3.9 mg patches	1 patch 3 times/week	3.9 mg	Package with 8 patches	42.15	1.51	551.15
Solifenacin 5 mg	1 tablet/24h	5 mg	Package with 30 tablets	50.03	1.67	609.55
Fesoterodine 4 mg	1 tablet/24 h	4 mg	Package with 28 tablets	47.64	1.7	620.5

Funding

No funding.

Conflicts of interest

None.

References

1. Adot JM; Estaban M; Batista JE; Salinas J. Guía vejiga hiperactiva de la AEU. Asociación Española de Urología; 2014.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR) for Betmiga®. European Medicines Agency; 2012 EMEA/H/C/002388 www.ema.europa.eu
3. Burkhard FC et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology; 2016 <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
4. Gormley EA et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline; 2014 <http://www.auanet.org>
5. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Ficha Técnica de Betmiga. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2012 <http://www.ema.europa.eu>
6. Nitti VW et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2013;189(4):1388-95. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
7. Herschorn S et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013;82(2):313-20. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
8. Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013;63(2):283-95. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
9. Chapple CR et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
10. Centro andaluz de documentación e información de medicamentos. Informe de evaluación de medicamentos: mirabegrón; CADIME2014; (03) <http://dx.doi.org/10.11119/EM2014-03>
11. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de atención primaria de Euskadi. Informe evaluación de mirabegrón, N° 216/2014. ISSN 2171-8954. CEVIME. Gobierno Vasco, departamento de salud; 2014 http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/Mirabegron_informe.pdf
12. Shamlilyan T et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156(12):861-74. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
13. Lukacz ES et al. Treatment of urinary incontinence in women; Up-to-date Rev 2016.
14. National Institute for Health & Clinical excellence. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. NICE clinical guideline. TA290; 2013. <http://www.nice.org.uk>
15. Hay-Smith J. Fármacos anticolinérgicos para el tratamiento sintomático de la vejiga hiperactiva en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue .Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).
16. Scottish Medicines Consortium. Assessment of mirabegron; SMC No. (862/13); Mayo 2013.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Mensual AEMPS sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. AEMPS; Febrero 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2016/febrero/docs/boletin-mensual_febrero-2016.pdf
18. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Carta de seguridad a los profesionales sanitarios. AEMPS; 2015 <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHCP-Betmiga-07-septiembre-2015.pdf>
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (fecha de consulta Junio 2015) <http://www.whocc.no>

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVH) se define como la urgencia de orinar, con o sin incontinencia, acompañado de un aumento de la frecuencia de las micciones y nocturia, en ausencia de infección urinaria u otras patologías. Su etiología no está del todo clara, pero se sabe que se produce un aumento de la actividad del músculo detrusor¹⁻².

La prevalencia del SVH se estima en un 11,8 % de la población general, con tasas similares en mujeres y varones, afectando a más de 400 millones de personas en el mundo¹. La prevalencia aumenta con la edad, con un 30-40 % de personas mayores de 75 años afectadas¹.

Aunque no es una enfermedad que suponga una amenaza para la vida, es un problema que tiene un importante impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familiares o cuidadores, ya que afecta a las funciones sociales, sexuales, a las relaciones interpersonales y a la vida laboral¹⁻².

El tratamiento inicial para todos los pacientes con incontinencia urinaria incluye cambios en el estilo de vida y terapia conductual (entrenamiento de la vejiga, ejercicio de los músculos pélvicos...)¹⁻²⁻⁴. Las terapias conductuales pueden combinarse con tratamientos farmacológicos⁴.

Los fármacos antimuscarínicos constituyen el pilar del tratamiento farmacológico de SVH¹⁻³⁻⁴. Actúan bloqueando los receptores muscarínicos de la pared de la vejiga, disminuyendo la contractibilidad del músculo detrusor. La sequedad de boca es su principal efecto adverso, aunque también pueden producir estreñimiento, visión borrosa, fatiga, disfunción cognitiva...

Mirabegrón es el primero de una nueva clase de fármacos del grupo agonistas selectivos del receptor β_3 -adrenérgico, que predominan en el músculo detrusor de la vejiga. Su activación vesical facilita el almacenamiento de la orina, ya que induce la relajación del músculo liso de la vejiga. Se considera que con ello se consigue aumentar la capacidad de la vejiga y disminuir la frecuencia de las contracciones y, por tanto, de las micciones involuntarias².

Objetivo

El objetivo de este estudio es revisar la evidencia científica disponible sobre mirabegrón, con el fin de analizar su eficacia, seguridad y coste, y así estimar su papel en la farmacoterapia actual.

Material y métodos

La eficacia y seguridad de mirabegrón se analizó mediante una evaluación de la evidencia científica a través de buscadores de fuentes bibliográficas primarias. En Junio de 2.015, se realizó una búsqueda en las bases de datos médicas de Trip Data Base y PubMed, utilizando el término "mirabegrón". Se identificaron un total de 933.208 artículos. Posteriormente se aplicaron los siguientes filtros de búsqueda para seleccionar los artículos más adecuados:

Por un lado se aplicó el filtro de Clinical Trial, full text, fecha de publicación últimos cinco años, y humanos. Se obtuvieron 34 resultados.

Por otro lado se filtró por review, full text, fecha de publicación últimos cinco años, y especie en humanos. Se identificaron 39 resultados.

También se revisaron las diferentes guías clínicas¹⁻²⁻³⁻⁴⁻¹⁰⁻¹² disponibles sobre el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva, así como la ficha técnica de mirabegrón⁵.

Además, se analizó el informe EPAR (European public assessment reports) del fármaco², con el fin de seleccionar todos los ensayos clínicos que fueron utilizados por la Agencia Europea del Medicamento para aprobar su autorización de comercialización.

Se evaluó el coste de las diferentes alternativas farmacológicas en base a sus dosis diarias definidas (DDD) obtenidas de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, revisado Junio 2.015. Se consideró el coste obtenido del programa BotPlus, revisado Junio 2.015. Para aquellos principios activos que tuvieran diferentes presentaciones, como el caso de los genéricos, se consideró el coste de la presentación más económica.

Resultados

Tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (fase III), controlados con placebo, doble ciego, de 12 semanas de duración, apoyan el uso de mirabegrón en el tratamiento de SVH (ECA CL-046, CL-047 y CL-074)⁶⁻⁷⁻⁸. Sus características vienen recogidas en la Tabla 1.

Previo a cada estudio había un periodo de pre-inclusión de 2 semanas, doble ciego, para seleccionar a los pacientes, después del cual los pacientes eran aleatorizados al fármaco en estudio.

Los pacientes seleccionados eran hombres y mujeres ≥ 18 años, con síntomas de SVH durante al menos 3 meses, con una frecuencia de micción media de ≥ 8 veces/24 h, y por lo menos 3 episodios de urgencia (grado 3 ó 4), con o sin incontinencia, recogidos en un diario miccional de tres días durante el periodo de pre-inclusión. Se excluyeron pacientes con incontinencia de estrés o mixta con predominio de estrés, y aquellos con un volumen medio de orina/día > 3.000 ml. También fueron excluidos los pacientes con hipertensión grave y los pacientes con alteraciones clínicas del ECG.

El número de pacientes incluidos en los tres ensayos fue de 4.622. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir mirabegrón 25, 50 o 100 mg frente a placebo. En el estudio CL-046⁸ también se incluyó como control activo tolterodina 4 mg, pero no realizaron una comparación estadística frente a mirabegrón ya que el ensayo no estaba diseñado para ello. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios eran mujeres (72-83%), con una media de edad de 59 a 61 años. Presentaban una media de 11-12 micciones/día, con 2-3 episodios de incontinencia (en el subgrupo de incontinentes, que representaban un 59% en dos de los ensayos, y un 70% en el otro). Alrededor del 49-60% de los pacientes habían estado previamente en tratamiento con anticolinérgicos.

El diseño de los estudios pivotaes, incluyendo los objetivos, los criterios de inclusión y exclusión, las variables de eficacia primarias y secundarias son aceptables, y en general concuerdan con las Guías de *The Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). La población también parece adecuada y representativa.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluó la eficacia de mirabegrón

Estudio	Objetivo	Diseño	Tratamiento	Poblacion	Duración
CL-046 (SCORPIO)	Eficacia y seguridad de mirabegrón comparado con placebo y tolterodina	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y tratamiento activo	Placebo Mirabegrón 50 ó 100 mg Tolterodina 4 mg Diario	1987	12 semanas
CL-047 (ARIES)	Eficacia y seguridad de mirabegrón comparado con placebo	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Placebo Mirabegrón 50 ó 100 mg Diario	1329	12 semanas
CL-074 (CAPRICORN)	Eficacia y seguridad de mirabegrón comparado con placebo	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Placebo Mirabegrón 25 ó 50 mg	1306	12 semanas

Eficacia

Todos los estudios comparten las mismas variables primarias de eficacia⁶⁻⁷⁻⁸:

- Cambios desde el nivel basal hasta la visita final en el número medio de episodios de incontinencia en 24 h, basado en lo recogido en el diario miccional de 3 días previos a cada visita de control. Sólo en el subgrupo de incontinentes.
- Cambios desde el nivel basal hasta la visita final en el número de micciones en 24 h, basado en lo recogido en el diario miccional de 3 días previos a la visita de control.

Entre las variables secundarias incluían⁶⁻⁷⁻⁸: cambios desde el inicio hasta la visita final en el volumen medio por micción, cambio en el número medio de micciones/24h a las 4 semanas, cambio en el número medio de episodios de incontinencia/24 h a las 4 semanas, y porcentaje de respondedores con ningún episodio.

La calidad de vida se evaluó usando unos cuestionarios de SVH en los que se puntuaban aspectos como la preocupación de los síntomas (rango 0-100), la percepción del paciente de la condición de la vejiga (PPBC) y escala visual de satisfacción con el tratamiento (TS-VAS, rango 0-10)⁶⁻⁷⁻⁸.

Resultados de los estudios:

- Número de episodios de incontinencia/24h: el número medio de episodios de incontinencia en 24 h al inicio era comparable en todos los estudios. Todos los grupos de mirabegrón demostraron una disminución del número de episodios de incontinencia en 24h en la visita final respecto a placebo.

La media de reducción en el número de episodios fue -1,10, -1,49 y -1,50 para placebo, mirabegrón 50 mg y mirabegrón 100 mg respectivamente. Las diferencias en la disminución frente a placebo fueron -0,40 (mirabegrón 50 mg) y -0,41 (mirabegrón 100 mg)². Estas diferencias, aunque fueron estadísticamente significativas, fueron de escasa relevancia clínica. La diferencia entre tolterodina y placebo no fue estadísticamente significativa (-0,10)².

- Número de micciones/24h: el número medio de micciones en 24 h al inicio era comparable en todos los estudios. Todos los grupos de mirabegrón demostraron una disminución en el número de micciones en 24 h comparado con placebo.

La media de cambio fue de -1,20, -1,75 y -1,74 para placebo, mirabegrón 50 mg y mirabegrón 100 mg respectivamente. Las diferencias en la disminución frente a placebo fueron -0,55 (mirabegrón 50 mg) y -0,54 (mirabegrón 100 mg)². Estas diferencias, aunque fueron estadísticamente significativas, fueron de escasa relevancia clínica. Las diferencias entre tolterodina y placebo (-0,25) no fueron estadísticamente significativas.

- Volumen evacuado por micción/24h: el volumen medio por micción al inicio era comparable en todos los estudios. Todos los grupos de mirabegrón demostraron un aumento en el volumen evacuado por micción comparado con placebo.

La media de cambio fue de 9,4, 21,4 y 21,7 mL para placebo, mirabegrón 50 mg y 100 mg respectivamente. La diferencia media comparada con placebo fue de 11,9 mL (mirabegrón 50 mg) y 12,3 mL (mirabegrón 100 mg)². Estas diferencias fueron estadísticamente significativas tanto con mirabegrón como con tolterodina.

No hubo diferencias significativas en cuanto al número de respondedores con ningún episodio de incontinencia a las 12 semanas entre el mirabegrón y placebo ni entre tolterodina y placebo².

No se observó un efecto dosis dependiente, ya que la dosis de 100 mg no mostró ser mejor que la de 50 mg. La dosis de 25 mg sí que mostraba un menor efecto que la de 50 mg².

En cuanto a la percepción de los pacientes sobre la mejora en la calidad de vida, mirabegrón demostró una disminución en la escala sobre la preocupación sobre los síntomas (mejora) comparado con placebo, así como en la percepción del paciente del estado de la vejiga².

Los datos de eficacia a largo plazo se basan en un estudio de seguridad de 12 meses de duración (CL-049)⁹ que incluyó 2.452 pacientes (parte de los cuales provenían de estudios previos), donde los resultados de eficacia se medían como variables secundarias, y la mayor evidencia se obtiene en la comparación no formal entre mirabegrón y tolterodina. La reducción en el número de episodios de incontinencia/24h con mirabegrón 50 mg fue -1,01 y con Tolterodina -1,26². El cambio en el número de micciones/24h fue -1,27 con mirabegrón 50 mg y -1,39 con tolterodina. Aunque los resultados obtenidos no sugieren una pérdida de eficacia, la falta de un brazo de placebo y la ausencia de una comparación estadística no permite llegar a conclusiones sobre el mantenimiento del efecto de mirabegrón². Aun así, la comparación de efectos entre mirabegrón y tolterodina revela un efecto similar tanto a corto como a largo plazo.

En resumen, analizando todos los estudios, se observa un efecto a favor de mirabegrón tanto para las variables primarias y secundarias, en la mayoría de los casos estadísticamente significativo. La comparación con tolterodina revela un efecto similar. El efecto de mirabegrón es significativo pero modesto, y en la línea del resto de medicaciones aprobadas para esta indicación²⁻¹⁴⁻¹⁶.

Seguridad

Los datos disponibles de seguridad fundamentalmente se basan en la exposición de los pacientes que participaban en los ensayos pivotaes de 12 semanas de duración⁶⁻⁷⁻⁸, y en los pacientes incluidos en el ensayo a

largo plazo de 12 meses de duración en el que la variable principal era de seguridad⁹.

En los tres estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración²⁻⁶⁻⁷⁻⁸, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con mirabegrón, y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Durante esta exposición a corto plazo, el 53,4% de los pacientes declaró algún efecto adverso (55,2% con tolterodina y 60,2% con placebo). Los efectos adversos más frecuentes fueron: nasofaringitis 7,4%, hipertensión 5,2%, aumento de glucosa en sangre 5,7%, dolor de cabeza (3,1%), infecciones del tracto urinario 2,9%, estreñimiento (2,1%) y taquicardia (1,2%). La taquicardia indujo al abandono en el 0,1%. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%). La sequedad de boca fue mucho más frecuente en la rama de tolterodina 4 mg (mirabegrón 1,7% vs tolterodina 10,4%).

Al evaluar la seguridad a largo plazo⁹, el porcentaje de pacientes con 1 o más efectos adversos fue de 60,5% para mirabegrón y 62,6% para tolterodina. Las reacciones adversas más frecuentes fueron similares entre los grupos excepto la sequedad de boca, 8,6% con tolterodina frente a 2,8% con mirabegrón 50 mg. Se comunicaron eventos adversos graves en el 5,2% y 6,2% de los pacientes con mirabegrón (50 y 100 mg) y en el 5,4% de los pacientes con tolterodina. El abandono del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas se produjo en el 6,4% y 5,9% de los pacientes con mirabegrón (50 y 100 mg) y en el 6,0% de los pacientes con tolterodina.

La incidencia de efectos adversos que llevaran a discontinuación del tratamiento fue similar en todos los grupos (incluido placebo). No hubo diferencias cualitativas entre exposición a corto – largo plazo².

Los eventos cardiovasculares fueron estrechamente vigilados durante los estudios. Mirabegrón muestra un incremento modesto en el pulso y en la presión arterial (1 lpm y ≤ 1 mm Hg comparado con placebo), siendo éstos reversibles tras la interrupción del tratamiento². Respecto al efecto sobre el intervalo QT, la dosis de 50 mg parece ser segura, no ha mostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante. Sin embargo, como en los ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes en tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto en este tipo de pacientes y por tanto se recomienda precaución². Además, no se ha evaluado en pacientes con hipertensión grave no controlada (PAS ≥ 189 mm Hg y/o PAD ≥ 110 mm Hg) por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (PAS ≥ 160 mm Hg o PAD ≥ 100 mm Hg).

Se produjeron un total de 34 casos de hipersensibilidad (23 en los ensayos de corta duración y 11 durante

los estudios a largo plazo). La incidencia y gravedad de estas reacciones fue 2-3 veces mayor con la dosis de 100 mg de mirabegrón que con tolterodina o placebo.

En el Boletín Mensual de Febrero de 2016¹⁷ de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se extrae la nueva información de seguridad derivada de la evaluación de los informes periódicos de seguridad. Respecto a mirabegrón se incluyen crisis hipertensivas, estreñimiento, diarrea, cefalea y mareo.

A raíz de los casos graves de hipertensión y aumento de la presión arterial en pacientes en tratamiento con mirabegrón, la AEMPS emitió una carta de seguridad a los profesionales sanitarios¹⁸ recordando que está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada, y recomendando tomar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento, y controlándola regularmente, especialmente en pacientes con hipertensión.

Precauciones especiales de empleo:

Insuficiencia renal: No se ha estudiado mirabegrón en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o hemodiálisis) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²). En esta población se recomienda una reducción de la dosis a 25 mg²⁻⁵ (dosis no comercializada y los comprimidos de 50 mg no se pueden partir). No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado mirabegrón en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Tampoco se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) la dosis recomendada es 25 mg²⁻⁵.

Fertilidad, embarazo y lactancia: No se ha establecido el efecto de mirabegrón sobre la fertilidad humana. Hay datos limitados relativos al uso en mujeres embarazadas. No se recomienda su uso durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos²⁻⁵. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante, por lo que no debe administrarse durante la lactancia²⁻⁵.

Interacciones:

No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato de las isoenzimas de CYP450 o transportadores, excepto en el caso de los sustratos del CYP2D6²⁻⁵.

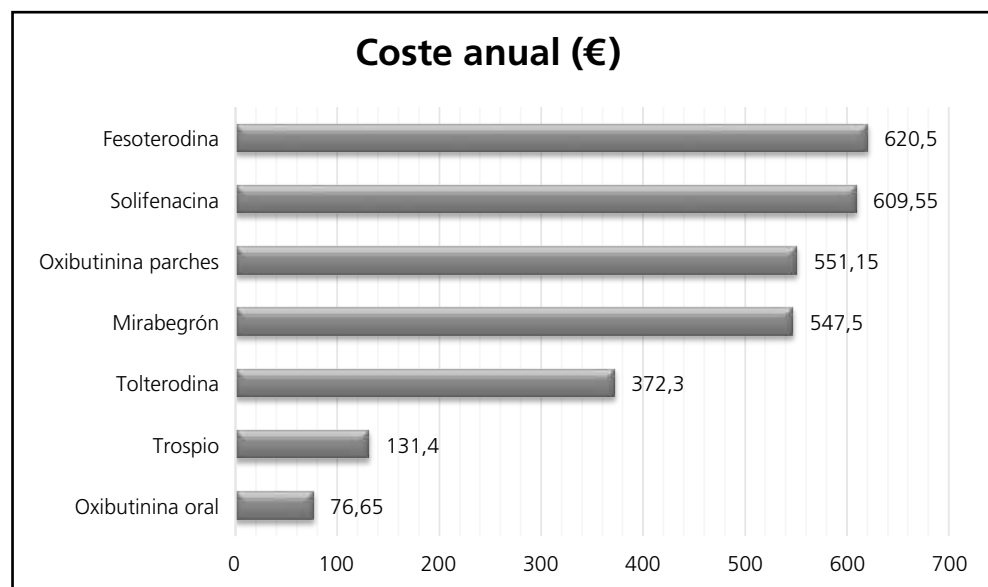


FIGURA 1. Gráfica comparativa de los precios de los tratamientos de SVH.

La potencia inhibitoria de mirabegrón sobre CYP2D6 es moderada. Se recomienda precaución si se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina)²⁻⁵.

Efecto de mirabegrón en los transportadores: es un inhibidor débil de P-gp. Para los pacientes que están iniciando una combinación de mirabegrón y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina, y monitorizar sus concentraciones séricas para ajustar la dosis. Se debería considerar el potencial de mirabegrón para la inhibición de P-gp cuando se combina con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatrán²⁻⁵.

PLAN DE RIESGOS DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, para detectar nueva información de seguridad. Se

invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas²⁻⁵.

El plan de riesgos de la EMA incluye dos riesgos importantes identificados (incremento de la frecuencia cardíaca y taquicardia, y reacciones de hipersensibilidad) y cinco riesgos importantes potenciales (prolongación QT, hipertensión, infecciones del tracto urinario, toxicidad embrio-fetal y tratamiento concomitante con sustratos CYP2D6 con estrecho margen terapéutico). Consideran que existe falta de información en algunas situaciones (enfermedad renal terminal, cardiovascular y un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, en pediatría y disminución de los linfocitos). En todos estos casos recomiendan farmacovigilancia rutinaria y además recomiendan realizar un estudio post-autorización para investigar la seguridad cardiovascular especialmente en ancianos²⁻⁵.

Coste

En la Tabla 2 se recoge el coste anual de las distintas alternativas farmacológicas para el tratamiento de SVH

Tabla 2. Coste de los tratamientos de SVH disponibles en España

Fármaco	Pauta	Ddd	Presentación	Coste (€)	Coste/día (€/día)	Coste anual (€)
Oxibutinina 5 mg oral	1 comp/8h	15 mg	Envase de 60 comp	4.15	0.21	76.65
Trospio 20 mg	1 comp/12 h	40 mg	Envase de 60 grageas	10.71	0.36	131.4
Tolterodina 4 mg	1 caps/24 h	4 mg	Envase de 28 caps	28.58	1.02	372.3
Mirabegrón 50 mg	1 comp/24h	50 mg	Envase de 30 comp	45.12	1.5	547.5
Oxibutinina 3.9 mg parches	1 parche 3 veces/semana	3.9 mg	Envase de 8 parches	42.15	1.51	551.15
Solifenacina 5 mg	1 comp/24h	5 mg	Envase de 30 comp	50.03	1.67	609.55
Fesoterodina 4 mg	1 comp/24 h	4 mg	Envase de 28 comp	47.64	1.7	620.5

disponibles en España a Junio 2.015. El coste anual de mirabegrón es de 547,5 €.

Discusión

Mirabegrón representa una nueva alternativa en el tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva con un nuevo mecanismo de acción (agonista β_3 -adrenérgico)²⁻¹⁴.

Ha demostrado tener efecto beneficioso en los principales síntomas de SVH, como son la reducción en la frecuencia de micciones, en el número de episodios de incontinencia y de urgencia, y aumento en el volumen de orina por micción. Sin embargo, este efecto es modesto y comparable con el conseguido por otros agentes aprobados para esta indicación (por ejemplo, antimuscarínicos).

Los datos de eficacia a largo plazo son limitados. Los ensayos realizados con este fármaco son de corta duración, lo que dificulta la evaluación de la eficacia real del mirabegrón a largo plazo. Existe una alta respuesta al placebo por lo que la mejora absoluta con el mirabegrón es muy pequeña y puede no ser clínicamente relevante en la práctica clínica habitual². En los ensayos clínicos ni siquiera llega disminuir un episodio de incontinencia/día respecto al placebo y en cuanto al número de micciones/día tampoco consiguió disminuir ni una micción al día más que placebo en pacientes que tenían una media de 11-12 micciones/24h.

Además no se han realizado ensayos comparativos frente a los fármacos anticolinérgicos. Las comparaciones indirectas muestran que la magnitud del efecto de mirabegrón es similar a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. La guía NICE¹⁴ lo posiciona como alternativa en pacientes en los que los anticolinérgicos están contraindicados, son clínicamente ineficaces o sus efectos adversos son inaceptables.

En cuanto al perfil de efectos adversos, mirabegrón parece ser bien tolerado. En general, muestra un perfil de seguridad comparable con el mostrado por los anticolinérgicos. Produce menos sequedad de boca que tolterodina, pero no hay diferencias en el número de abandonos debido a reacciones adversas. A diferencia de los anticolinérgicos, hay que tener precaución cuando se administra con medicamentos de estrecho margen terapéutico metabolizados por el CYP2D6. En cuanto a la seguridad cardiovascular, produce un modesto incremento del pulso y la presión arterial. El Plan de Riesgos de la EMA señala como riesgos importantes el incremento de la frecuencia cardíaca y la taquicardia, y las reacciones de hipersensibilidad²⁻⁵.

Mirabegrón presenta un coste similar a solifenacina y fesoterodina, pero es más caro que tolterodina, trospio y oxibutinina.

En conclusión, mirabegrón no aporta ninguna ventaja adicional en el tratamiento del SVH, por lo que no supo-

ne un avance terapéutico. Su eficacia clínica es muy modesta y comparable al conseguido con el resto de fármacos aprobados para esta indicación, y presenta un mayor coste que otras alternativas terapéuticas. Además, los riesgos cardíacos, infecciones urinarias, y la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, sólo hacen posible considerarlo como una alternativa a los anticolinérgicos cuando éstos estén contraindicados, son clínicamente ineficaces o sus efectos adversos son inaceptables.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de interés

Referencias

1. Adot JM; Estaban M; Batista JE; Salinas J. Guía vejiga hiperactiva de la AEU. Asociación Española de Urología; 2014.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR) for Betmiga®. European Medicines Agency; 2012 EMEA/H/C/002388 www.ema.europa.eu
3. Burkhard FC et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology; 2016 <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
4. Gormley EA et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline; 2014 <http://www.auanet.org>
5. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Ficha Técnica de Betmiga. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2012 <http://www.ema.europa.eu>
6. Nitti VW et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2013;189(4):1388-95. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
7. Herschorn S et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013;82(2):313-20. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
8. Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. *EurUrol.* 2013;63(2):283-95. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
9. Chapple CR et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
10. Centro andaluz de documentación e información de medicamentos. Informe de evaluación de medicamentos: mirabegrón; CADIME2014; (03) <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2014-03>
11. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de atención primaria de Euskadi. Informe evaluación de mirabegrón, N° 216/2014. ISSN 2171-8954. CEVIME. Gobierno Vasco, departamento de salud; 2014 http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/Mirabegron_informe.pdf
12. Shamliyan T et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A systematic review. *Ann In-*

- tern Med. 2012;156(12):861-74. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
13. Lukacz ES et al. Treatment of urinary incontinence in women; Up-to-date Rev 2016.
 14. National Institute for Health & Clinical excellence. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. NICE clinical guideline. TA290; 2013. <http://www.nice.org.uk>
 15. Hay-Smith J. Fármacos anticolinérgicos para el tratamiento sintomático de la vejiga hiperactiva en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue .Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).
 16. Scottish Medicines Consortium. Assessment of mirabegron;SMC No. (862/13); Mayo 2013.
 17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Mensual AEMPS sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. AEMPS; Febrero 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2016/febrero/docs/boletin-mensual_febrero-2016.pdf
 18. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Carta de seguridad a los profesionales sanitarios. AEMPS; 2015 <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHCP-Betmiga-07-septiembre-2015.pdf>
 19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (fecha de consulta Junio 2015) <http://www.whocc.no/>

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- García Lobato E, García Lobato C, Marfín Clavo S. Crisis addisoniana desencadenada por tacrolimus y trimetoprima en paciente con insuficiencia suprarrenal. Farm Hosp. 2017;41(3):423-424.



Crisis addisoniana desencadenada por tacrolimus y trimetoprima en paciente con insuficiencia suprarrenal

Addisonian crisis induced by tacrolimus and trimethoprim in patient with adrenal insufficiency

Sr director:

En las glándulas suprarrenales se sintetizan hormonas esteroideas a partir de colesterol. En la corteza suprarrenal se producen tres tipos de hormonas: glucocorticoides (cortisol, corticosterona), mineralocorticoides (aldosterona, desoxicorticosterona) y esteroides sexuales (principalmente andrógenos).

La aldosterona es un mineralocorticoide que interviene en la homeostasis de sodio y potasio, en la regulación del volumen extracelular y del equilibrio ácido-base. Actúa fundamentalmente a nivel renal, en el túbulo contorneado distal y el túbulo colector; para ello, en el citosol de las células renales se une a la proteína receptora; el complejo difunde al interior del núcleo e induce la síntesis de ARN mensajero, aumentando la expresión de la enzima trifosfatasa de adenosina Na^+/K^+ , que actúa como elemento principal de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, produciendo así la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Por otro lado, estimula la secreción de protones en el túbulo colector.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal suelen tener déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides, por lo que es necesario tener especial precaución al incluir en su tratamiento fármacos que alteren los niveles de electrolitos, ya que pueden agravar la situación basal del paciente y desencadenar una crisis addisoniana, como en nuestro caso tacrolimus y trimetoprima. La crisis suprarrenal o addisoniana es una emergencia médica que se manifiesta con hipotensión e insuficiencia circulatoria aguda, dolor abdominal en la parte inferior del tórax, hipoglucemia, náuseas, vómitos, hiperpotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, azoemia y acidosis metabólica¹.

Descripción del caso

Paciente varón de 60 años, con antecedente de carcinoma papilar renal tipo II, en el que se realizó nefrectomía bilateral en 2002 y 2009, con extirpación también de las glándulas suprarrenales. En tratamiento previo con omeprazol, amlodipino y doxazosina. Tras la intervención se pautó hidrocortisona, 60 mg/24 h, como terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal.

Se le realizó un trasplante renal en septiembre de 2015. En relación al tratamiento, se redujo la dosis de hidrocortisona a 20 mg/24 h y se pautó prednisona 20 mg/24 h, tacrolimus de liberación prolongada 8 mg/24 h, micofenolato de mofetilo 1.000 mg/12 h, valganciclovir 450 mg/48 h y trimetoprima-sulfametoxazol 80/400 mg/24 h.

Acudió a urgencias 26 días tras la intervención, por presentar disnea de esfuerzo, palpitaciones, dolor en hipogastrio, náuseas, vómitos e hipotensión (TAS: Tensión Arterial Sistólica 86 mmHg y TAD: Tensión Arterial Diastólica 64 mmHg). En la analítica se observó marcada hiperpotasemia (8,8 mmol/L), hiponatremia (130 mmol/L), acidosis metabólica (ph: 7,3; bicarbonato: 14 meq/L) e hipercalcemia (12,6 mg/dl), así como mejoría de la función renal. Se administró durante 48 horas 2.000 ml de bicarbonato 1/6M y 200 mg de hidrocortisona intravenosa; el paciente presentó mejoría clínica y se fueron normalizando los parámetros analíticos. Ante los hallazgos analíticos, las manifestaciones clínicas, la mejoría tras la fluidoterapia y tras dosis suprafisiológicas de hidrocortisona, el cuadro se relacionó con una crisis addisoniana, por lo que se pautó terapia sustitutiva de mineralocorticoides (fludrocortisona 0,15 mg/24 h) y se incrementó la dosis de hidrocortisona a 30 mg/24 h.

Se asoció el uso de tacrolimus y trimetoprima-sulfametoxazol a la agudización de esta crisis mineralocorticoidea, ya que ambos fármacos producen hiperpotasemia e hiponatremia con elevada frecuencia, y debido a que el paciente presentó la crisis addisoniana días después de iniciar este tratamiento, llevando cuatro años sin necesitar fludrocortisona tras la extirpación de las glándulas suprarrenales, puesto que la hidrocortisona presenta débil acción mineralocorticoidea.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Tabla 1. Evolución de electrolitos y función renal tras la inclusión de nuevos fármacos en el tratamiento del paciente

Parámetro	Pretras-plante	Día +2		Día +10	Día +15		Día +19	Día +26	F	Día +30	Día +60	Día +90
ClCr (VN: > 60 mL/min)	8	5	T A C R O L I M U S	6	15	T R I M E T O P R I M A	21	26	L U D R O C C O R T I S O N A	44	> 60	> 60
Potasio (VN: 3,5-5,1 mmol/L)	4,6	5,2		4,4	4,5		5,4	8,8		5,4	5,1	4,7
Sodio (VN: 135-150 mmol/L)	136	138		132	139		140	130		137	139	139
Calcio (VN: 8,6-10,4 mg/dL)	10	9,5		9,6	10,8		11,4	12,6		11,1	10,7	11
Bicarbonato (VN: 21-28 mmol/L)	23,3	21,9		17,5	---		22,3	14,2		21,1	20,4	19,2

ClCr: Aclaramiento de creatinina. VN: Valores normales.

Comentarios

El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor que se fija a las inmunofilinas (FKBP) del citoplasma celular, moléculas con actividad rotamasa que participan en el plegamiento de las proteínas implicadas en el crecimiento celular. Inhibe la actividad de la calcineurina y, por lo tanto, la acción fosfatasa de esta sobre algunos factores de transcripción necesarios para la proliferación de linfocitos T. Entre las reacciones adversas más frecuentes produce hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica². El mecanismo relacionado con estos efectos se debe a la inhibición de la actividad de la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa. La calcineurina parece regular la defosfoliración de la subunidad catalítica de este transportador. Se ha demostrado que la fosforilación por proteína quinasa C de la subunidad alfa de la bomba produce su inhibición, por lo que la calcineurina al defosforilar esta subunidad, la activa. Así, el tacrolimus reduce la actividad transportadora de la bomba y, por lo tanto, disminuye la reabsorción de sodio, la excreción de potasio y la de otros cationes, como Ca²⁺ y H⁺.³

Trimetoprima-sulfametoxazol es una asociación de antibióticos que inhiben la síntesis de tetrahidrofolato. Se emplea en pacientes trasplantados para profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*. Produce con elevada frecuencia hiperpotasemia y, de forma esporádica, hiponatremia⁴. Estos efectos se han atribuido a su acción sobre los canales del sodio sensibles a la amilorida en el túbulo distal y el comienzo del túbulo colector. La amilorida es un diurético ahorrador de potasio que actúa bloqueando los canales del sodio de la membrana luminal de las células principales, inhibiendo su reabsorción, por lo que aumenta la pérdida de agua y sodio en orina. Al bloquear el canal, se pierde la carga negativa intraluminal que genera la salida de cationes como K⁺, H⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺.⁵

Por lo tanto, en los pacientes con insuficiencia suprarrenal, al iniciar el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y profiláctico con trimetoprima-sulfametoxazol

es necesario un control riguroso de los niveles séricos de sodio, potasio, calcio y bicarbonato; y plantearse la necesidad de tratamiento con mineralocorticoides como fludrocortisona, complementario a glucocorticoides, ya que estos fármacos pueden desencadenar una crisis Addisoniana debido a la elevada frecuencia de alteración electrolítica, agravando la situación del paciente.

Las reacciones adversas fueron notificadas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Referencias

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Advagraf® 5mg cápsulas duras de liberación prolongada [online]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf. [Consultado el 18 de marzo de 2016].
- Sivakumar V, Sriramaveen P, Krishna C, Manjusha Y, Sandeep Reddy Y, Sridhar N, Subramanian S. Role of Fludrocortisone in the Management of Tacrolimus-Induced Hyperkalemia in a Renal Transplant Recipient. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013; 25(1): 149-151.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Septrim® 80 mg/400 mg comprimidos [online]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf. [Consultado el 18 de marzo de 2016].
- Díaz JC, Fernández L. Hiperpotasemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria. Infectio. 2010; 14(3): 223-226.

Elena García Lobato¹, Claudia García Lobato² y Susana Martín Clavo¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: elenagarlobato@gmail.com
(Elena García Lobato).

Recibido el 15 de octubre de 2016; aceptado el 24 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10684

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Mateos Egido E, Álamo Medina A, Ródenas Gálvez AC, Lombardero Pin M, Díez Del Pino A. Tiosulfato sódico para el tratamiento de la calcifilaxia inducida por acenocumarol en un paciente sin enfermedad renal crónica. Farm Hosp. 2017;41(3):425-427.



Tiosulfato sódico para el tratamiento de la calcifilaxia inducida por acenocumarol en un paciente sin enfermedad renal crónica

Sodium thiosulfate for the treatment of acenocumarol-induced calciphylaxis in a patient with preserved kidney function

Introducción

La calcifilaxia, también conocida como arteriopatía urémica calcificante, se caracteriza por la calcificación sistémica de la capa media de las arteriolas, dando lugar a lesiones dolorosas en la piel que progresan a isquemia y necrosis con formación de úlceras de predominio en miembros inferiores¹⁻³. Es una alteración vascular grave, poco frecuente (1-4%) pero con elevada tasa de mortalidad (60-80% a los 9 meses del diagnóstico) como consecuencia de las complicaciones asociadas a los procesos infecciosos de las lesiones cutáneas^{1,3}. La calcifilaxia ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que están en terapia de hemodiálisis; no obstante, se han descrito casos en pacientes con función renal normal^{4,5}. Los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad son: hiperparatiroidismo primario, tratamientos hipercalcemiantes, alto producto calcio-fósforo (CaxP > 70), estados de hipercoagulabilidad, anticoagulantes orales de tipo cumarínico, obesidad (Índice de Masa Corporal > 30), sexo femenino, diabetes mellitus e hipoalbuminemia, entre otros^{1,2}. No se conoce con exactitud el tratamiento óptimo de la enfermedad; sin embargo, parece que un abordaje multifactorial es el enfoque idóneo³, controlando los factores desencadenantes a la vez que la sintomatología de la enfermedad.

Descripción del caso

Mujer de 82 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con hipertensión, dislipemia, insuficiencia cardiaca congestiva y fibrilación auricular

permanente anticoagulada con acenocumarol desde hace más de cinco años, que ingresa por úlcera en la cara lateral de miembro inferior izquierdo de mes y medio de evolución. Refiere empeoramiento progresivo sin mejoría tras una semana de tratamiento antibiótico con cotrimoxazol. En la exploración, se objetiva una úlcera profunda de un tamaño de 10 x 6 cm, de contorno irregular, bordes netos sobreelevados, con esfacelos, zonas necróticas en el lecho ulceroso y celulitis perilesional. Afebril. No clínica sistémica ni otra sintomatología. En los datos analíticos, el hemograma evidencia un recuento de leucocitos de 11.600/ μ L (neutrófilos 69%, linfocitos 19,6%), hemoglobina 12,4 g/dL y plaquetas 382.000/ μ L; coagulación normal, proteína C reactiva 9 mg/dL, valores normales de calcio, fósforo y parathormona, creatinina 1,52 mg/dL y urea 61 mg/dL, que se recuperaron a la semana (creatinina 0,5 mg/dL y urea 13 mg/dL). Durante el ingreso crece en el cultivo del exudado de la herida *Enterobacter cloacae*, por lo que se inicia tratamiento dirigido con ertapenem y fosfomicina. Frente a la sospecha de pioderma gangrenoso es valorado por el Servicio de Dermatología, quien indica continuar con curas diarias de la herida, fomentos con permanganato potásico y retirada de esfacelos y placas necróticas. Se realiza ECO Doppler con pulso pedio positivo descartando causa isquémica. Tras tres semanas de tratamiento antibiótico y curas locales diarias, no se evidencia mejoría, con una evolución tórpida de la úlcera, sin celulitis ni hematoma distal pero con persistencia de esfacelos y aparición de nuevas úlceras más pequeñas pero de características similares. Por ello, se solicita radiografía de rayo blanco y biopsia cutánea. La histología mostró vasos con depósito de calcio en la capa media, respetando al endotelio, y la radiografía de rayo blanco objetivó calcificaciones en los vasos de pequeño y gran calibre. Ambos hallazgos eran compatibles con calcifilaxia cutánea, probablemente asociada al tratamiento con acenocumarol, que había sido suspendido al ingreso, iniciando anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 60 mg/día). Debido a la evolución de las úlceras, con una lenta



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

mejoría tras casi dos meses sin tratamiento con acenocumarol se inicia, previa autorización de la dirección médica del hospital, la administración de tiosulfato sódico (TS) como tratamiento *off-label* de la calcifilaxia⁶. La posología utilizada fue 25 g de TS diluido en 150 mL de suero glucosado tres veces por semana^{4,6}, administrado en una hora, previa premedicación con metoclopramida. Tras tres meses de tratamiento con TS, se produjo reepitelización completa de la úlcera. La paciente presentó náuseas y vómitos leves como efectos adversos frecuentes, controlados con metoclopramida. Debido a la buena evolución de las lesiones cutáneas y las reacciones adversas asociadas a la administración del TS, que aun siendo leves, disminuían la calidad de vida de nuestra paciente, se decidió suspender el tratamiento.

Discusión

La calcifilaxia, aunque es más frecuente en pacientes con ERC, también se ha descrito en pacientes con función renal normal^{4,6}. Por este motivo y por la necesidad de un diagnóstico precoz debido a su elevada tasa de mortalidad, la calcifilaxia debe plantearse en el momento del diagnóstico ante la presencia de úlceras de evolución tórpida sin causa conocida.

Nuestra paciente presentaba una función renal y paratiroide normal; sin embargo, tenía otros factores de riesgo como sexo femenino, raza blanca y tratamiento con acenocumarol que podían favorecer su aparición.

En la búsqueda bibliográfica realizada encontramos literatura que describe casos de calcifilaxia secundaria a tratamiento con anticoagulantes cumarínicos (principalmente con warfarina)^{4,6,8} tanto en pacientes con función renal normal como con insuficiencia renal crónica, ya que bloquean la activación de la proteína Gla, que está implicada en la inhibición de la mineralización de los tejidos, predisponiendo a la calcificación vascular^{7,8}. En cuanto a la implicación del acenocumarol (anticoagulante cumarínico) en el desarrollo de esta patología⁹, encontramos descrito un único caso similar al de nuestra paciente; sin embargo, la retirada del medicamento fue decisiva para la evolución favorable de la enfermedad sin necesidad de un tratamiento específico.

En nuestro caso, la calcifilaxia se atribuyó a una posible reacción adversa (RAM) del acenocumarol, al ser un factor de riesgo relevante aunque no existiera una prueba confirmatoria, notificándose al Centro de Farmacovigilancia local. Para establecer la causalidad entre la calcifilaxia y el tratamiento con acenocumarol, se aplicó el algoritmo de Karch Lasagna y se clasificó la RAM como "Probable".

El manejo terapéutico de esta patología debe ser multifactorial y varía según la complejidad de la enferme-

dad. El control y/o eliminación de los factores de riesgo implicados en su aparición y desarrollo son de especial importancia, así como el tratamiento local de las lesiones cutáneas con curas intensivas, además de terapia antiinfecciosa y manejo del dolor asociado a dichas lesiones.

Se inició tratamiento local y antiinfeccioso de las lesiones sin evidenciar mejoría. Se cambió el tratamiento anticoagulante con acenocumarol (único factor de riesgo sobre el que se podía actuar) por enoxaparina y, posteriormente, por apixaban (2,5 mg/12 h), anticoagulante oral de nueva generación con el que se encuentra la paciente actualmente. Debido a la lenta mejoría de las úlceras, se decidió utilizar TS como uso *off-label* para el tratamiento de la calcifilaxia^{4,6}. Se extrapoló la pauta de TS de pacientes en hemodiálisis con diagnóstico de arteriopatía urémica calcificante: 25 gramos tres veces por semana hasta resolución de las lesiones; en nuestro caso la paciente estuvo en tratamiento tres meses^{4,6}. Los acontecimientos adversos registrados fueron aquellos que se consideraron relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con TS; los más frecuentes fueron náuseas y vómitos de grado leve. Ahora bien, existe controversia en el empleo de TS para esta indicación, ya que su mecanismo exacto se desconoce aunque algunos estudios basan su eficacia en la formación de complejos que disuelven las sales de calcio^{6,7}.

Conclusiones

El acenocumarol en nuestra paciente se manifiesta como el posible factor precipitante más relevante de calcifilaxia, a pesar de no poder confirmarse y de que en la literatura se haya asociado principalmente al tratamiento con warfarina. Por otro lado, tras una revisión exhaustiva de la bibliografía, hemos encontrado que existe controversia en cuanto a la utilización del TS, pero teniendo en cuenta las limitadas opciones terapéuticas disponibles hasta el momento y el mal pronóstico de la enfermedad, se debería considerar como posible tratamiento de las lesiones asociadas a calcifilaxia en pacientes sin enfermedad renal crónica.

Referencias

1. Pérez JE, Vargas JG, Echeverri JE, Rodríguez PV, Pulido JA. Calciflaxia y enfermedad renal crónica. *Acta Med Colomb.* 2011;36:149-52.
2. Prados-Soler MC, del-Pino y Pino MD, Garófano-López R, Moriana-Domínguez C. Calciflaxia severa en paciente en hemodiálisis. *Dial Traspl.* 2010;31:76-8.
3. García Villasur P, Arranz Martínez E, Ruiz García A, Angulo Ardoy M. Arteriopatía urémica calcificante o calcifilaxia. *SEMERGEN.* 2007;33:31-3.
4. Maroz N, Mohandes S, Field H, Kabakov Z, Simman R. Calciphylaxis in Patients With Preserved Kidney Function. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2014;6:24-8.
5. Kalajian AH, Malhotra PS, Callen JP, Parker LP. Calciphylaxis with normal renal and parathyroid function: Not as rare as previously believed. *Arch Dermatol.* 2009;145:451-8.

6. Carrell EJ, Bell A. Sodium thiosulfate for the treatment of warfarin-induced calciphylaxis in a nondialysis patient. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6:222-4.
7. Muñoz SH, Villa CAB, Toro MJS, Valencia CAR. Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio. *Rev Colomb Nefrol.* 2015;2:63-70.
8. Saifan C, Saad M, El.Charabaty E, El-Sayegh S. Warfarin-induced calciphylaxis: a case report and review of literature. *International Journal of General Medicine.* 2013;6:665-9.
9. Álvarez-Pérez A, E. Gutiérrez-González E, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Calcifilaxia atípica secundaria al tratamiento con acenocumarol. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:79-81.

Elena Mateos Egido¹, Attenya Álamo Medina¹, Ana Cristina Ródenas Gálvez², Marina Lombardero Pin¹ y Alicia Díez Del Pino¹.

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria (CHUIM). España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena_1891@hotmail.com
(Elena Mateos Egido).

Recibido el 28 de octubre de 2016; aceptado el 3 de enero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10693

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- ∴ Mancebo-González A, Peñalver Jara MJ, Menéndez Naranjo L,
- ∴ Navarro Egea AP. Rbdomiólisis asociada al tratamiento con telbivudina:
- ∴ a propósito de un caso. Farm Hosp. 2017;41(3):428-430.



Rbdomiólisis asociada al tratamiento con telbivudina: a propósito de un caso

Rhabdomyolysis associated with telbivudin therapy: report of a case

Sr. Director:

La rbdomiólisis es un síndrome caracterizado por un daño muscular grave y agudo, con liberación de los componentes intracelulares a la circulación sanguínea. Los síntomas incluyen mialgia, debilidad muscular y malestar general. A nivel bioquímico, el diagnóstico se basa en la detección de mioglobulinuria o niveles de creatina quinasa (CK) plasmáticos superior a cinco veces el límite normal. Otros parámetros que también pueden encontrarse elevados en suero son transaminasas (GOT, GPT), lactato deshidrogenasa (LDH), mioglobina, creatinina y urea. Su expresión clínica puede variar desde un cuadro asintomático hasta uno potencialmente mortal, asociado a elevaciones extremas de CK, alteraciones electrolíticas, fallo renal agudo y coagulación intravascular diseminada¹. Las causas que lo producen pueden ser hereditarias, o bien adquiridas, como medicamentos, drogas de abuso, ejercicio intenso, traumatismos, quemaduras, cirugías o infecciones. Los fármacos que inducen con mayor frecuencia miopatías son los glucocorticoides, la colchicina, los antipalúdicos, las estatinas y la cocaína².

Descripción del caso

Varón de 25 años con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en tratamiento con telbivudina desde noviembre de 2008, manteniendo una buena respuesta viral. Como antecedentes clínicos de interés destaca un hipotiroidismo subclínico y dislipemia desde hace dos años sin tratamiento farmacológico (colesterol total en la última analítica: 285 mg/dL). No presenta alergias medicamentosas conocidas, es fumador de 6 cigarrillos diarios, con hábito enólico de fines de semana y ex-toxicómano. Acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de dolores musculares generalizados, dolor centro-torácico opresivo de repetición, rigidez y sensibili-

dad a la palpación en gemelos y cuádriceps. Presenta un carácter depresivo junto con astenia y somnolencia. Niega cualquier tipo de ejercicio físico (vida muy sedentaria), no golpes ni caídas, ni realiza trabajo de fuerza. Tampoco ha ingerido drogas ni alcohol la noche previa, así como productos de herbolario. Únicamente toma telbivudina como tratamiento farmacológico. El análisis de sangre revela niveles de CK=32.131 U/L [38-174], LDH=585 U/L [135-225], GOT=290 U/L [5-40] y GPT=106 U/L [2-41] así como, una mioglobina sérica=1.103 ng/ml [28-72]. La creatinina al ingreso se encuentra en el rango normal (1,13 mg/dL). Se realizan pruebas complementarias para hacer un diagnóstico diferencial: electrocardiograma, radiografía de tórax, radiografía de abdomen y ecografía abdominal sin evidenciar hallazgos patológicos. Los cultivos microbiológicos también son negativos. Se diagnostica de un cuadro de rbdomiólisis secundario al tratamiento con telbivudina, por lo que se suspende dicho fármaco, aplicándose sueroterapia intensa y analgesia intravenosa. Durante el ingreso las cifras de creatinina aumentan hasta 1,29 mg/dL, pero con buen mantenimiento de la diuresis. El día +5 comienza con fiebre alta (PCR=3,81), siendo positivo el test rápido para el virus Influenza A. Ante la mejora de parámetros bioquímicos y ausencia de criterios de gravedad se decide alta hospitalaria ese mismo día (CK al alta: 1.022 U/L). Dos semanas después acude a la consulta de Digestivo donde se prescribe tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato para el control del VHB.

Discusión

La telbivudina es un análogo nucleósido sintético de la timidina, con actividad contra la ADN polimerasa del VHB. Los efectos adversos más frecuentes detectados en los ensayos clínicos fueron mareos y cefaleas, tos, fatiga, erupciones y elevación de las enzimas hepáticas, amilasa y CK sanguínea. También se han registra-



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

do varios casos de miopatía y polineuropatía asociada al tratamiento con telbivudina³. Sin embargo, la rabdomiólisis es una reacción adversa rara (frecuencia de aparición $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), que se identificó durante la vigilancia post-comercialización, pero no se observó en los ensayos clínicos controlados. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a telbivudina en los ensayos clínicos ($n = 8.914$)⁴. La Agencia Europea del Medicamento informó de seis casos de rabdomiólisis dos años después de la comercialización del fármaco⁵. En la bibliografía se dispone de un caso publicado con desenlace fatal⁶. El mecanismo por el cual la telbivudina puede producir rabdomiólisis se desconoce. La aparición de miopatía puede deberse a la depleción del DNA y a disfunción mitocondrial⁷. No obstante, podrían existir mecanismos autoinmunes subyacentes por sobreexpresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I⁸, o variantes genéticas que pudieran predisponer a la aparición de este efecto adverso⁹.

La reacción detectada se notificó al Centro Regional de Farmacovigilancia y, además, se realizó una consulta sobre los casos notificados de rabdomiólisis secundaria a fármacos. En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) existen,

hasta mayo del 2016, un total de 740 notificaciones de casos de rabdomiólisis que recogen 1.413 medicamentos sospechosos o sospechosos por interacción (en una misma notificación pueden existir varios fármacos sospechosos). La distribución por grupo terapéutico de dichos fármacos se indica en la Tabla 1. En cuanto a la gravedad de las notificaciones, 52 reacciones fueron clasificadas como no graves y 688 como graves, resultando 44 de ellas mortales. Únicamente se ha notificado un solo caso posiblemente secundario a telbivudina (el que presentamos) y otro caso más, si se amplían los criterios de búsqueda a aquellos síntomas sugestivos de poder estar relacionados con rabdomiólisis y/o miopatía.

Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna modificado¹⁰, la reacción adversa a telbivudina fue clasificada como "posible", apoyándonos en la secuencia temporal y el resultado de la retirada del fármaco sospechoso.

Existen causas alternativas que podrían explicar la rabdomiólisis en nuestro caso. Por un lado, la infección por el virus Influenza A diagnosticada el día +5 del ingreso, agente relacionado con la aparición de miositis y rabdomiólisis, aunque la frecuencia de aparición no está clara¹¹. Dado que el test diagnóstico fue positivo varios días después de producirse el síndrome, consideramos menos probable que sea el agente causal de este. Por otro lado, el consumo de alcohol también se ha identificado como uno de los factores productores de rabdomiólisis; no obstante, el paciente afirmó no consumirlo de forma previa, reforzando así la asociación entre el tratamiento con telbivudina y la aparición del cuadro.

Tabla 1. Distribución por grupo terapéutico de los medicamentos sospechosos o sospechosos por interacción de rabdomiólisis según datos recogidos en FEDRA*

Grupo terapéutico	N (%)
C- Aparato cardiovascular	651 (46,07)
N- Sistema nervioso	231 (16,35)
J- Terapia antiinfecciosa, uso sistémico	203 (14,37)
L- Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	185 (13,09)
A- Tracto alimentario y metabolismo	55 (3,89)
M- Sistema musculoesquelético	40 (2,83)
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	15 (1,06)
H- Terapia hormonal	14 (0,99)
D- Terapia dermatológica	9 (0,64)
R- Aparato respiratorio	6 (0,43)
P- Antiparasitarios insecticidas y repelentes	2 (0,14)
G- Terapia genitourinaria	1 (0,07)
V- Varios	1 (0,07)
S- Órganos de los sentidos	-
TOTAL	1.413 (100)

*FEDRA: Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Referencias

- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J.* 2015 Spring; 15(1):58-69.
- Olivé A. Miopatías farmacógenas. *Reumatol Clin.* 2010;6(S2):25-27.
- Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar;29(3):428-34.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica SEBIVO® 600 mg comprimidos recubiertos con película (telbivudina) [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 23/05/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000713/WC500049337.pdf
- No authors listed] Telbivudine: rhabdomyolysis and neuropathy. *Prescrire Int.* 2010 Aug;19(108):171.
- Dang S, Gao N, Zhang X, Jia X. Rhabdomyolysis in a 48-year-old man with hepatitis B-induced cirrhosis. *Am J Med Sci.* 2011 Jul;342(1):73-5.
- Xu H, Wang Z, Zheng L, Zhang W, Lv H, Jin S, Yuan Y. Lamivudine/telbivudine-associated neuromyopathy: neurogenic damage, mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA depletion. *J Clin Pathol.* 2014 Nov;67(11):999-1005.

8. Ambang T, Tan JS, Ong S, Wong KT, Goh KJ. Clinicopathological Features of Telbivudine-Associated Myopathy. PLoS One. 2016 Sep 9;11(9):e0162760.
9. Hernández-Lain A, Guerrero AM, Dominguez-González C., Fernández-Vázquez I, Maya DG, Delmiro A, et al. A novel RRM2B gene variant associated with Telbivudine-induced mitochondrial myopathy. J Neurol Sci. 2015 Nov 15;358(1-2):481-3.
10. Aguirre C, García M. [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. Med Clin (Barc). 2016;147(10):461-4.
11. Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. N Am J Med Sci. 2015 Mar;7(3):122-4.

Almudena Mancebo-González¹, María José Peñalver Jara², Laura Menéndez Naranjo¹ y Ana Patricia Navarro Egea³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica, Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. ³Área de calidad y seguridad del paciente, Sistemas de información sanitarios, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: almudena.mancebo@carm.es
(Almudena Mancebo González).

Recibido el 15 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de enero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10732

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Gallego Muñoz C, Olmos Gutiérrez L, Guerrero Navarro N, Parra Alonso E.
- Paciente joven diagnosticada de intoxicación por hidroxyclo-roquina.
- Farm Hosp. 2017;41(3):431-432.



Paciente joven diagnosticada de intoxicación por hidroxyclo-roquina

Young patient diagnosed with hydroxyclo-roquine intoxication

Sr. Director:

La hidroxyclo-roquina es un fármaco ampliamente usado en nuestro país en procesos reumatológicos, aunque también tiene indicación en profilaxis y en el tratamiento de la malaria no complicada.

A pesar de ello, la intoxicación por hidroxyclo-roquina es una entidad poco frecuente en nuestro ámbito, existiendo mayor experiencia toxicológica con la clo-roquina. Sin embargo, aspectos como la similitud desde el punto de vista de sus estructuras químicas, junto a las semejanzas en el curso clínico de la intoxicación por ambas, ha conducido a que las medidas terapéuticas de la intoxicación por clo-roquina se extrapolen en el caso de la hidroxyclo-roquina¹.

Ambos tienen un perfil de toxicidad sobre el sistema de conducción cardíaco con efecto inotrópico negativo, prolongación del complejo QRS e intervalo QT, ectopias ventriculares y *torsades de pointes*^{1,2}. A nivel ocular pueden producir diversas alteraciones retinianas y parálisis de la musculatura extraocular o ciliar¹. A nivel respiratorio, se puede producir edema pulmonar y parada respiratoria de 1 a 3 horas postingesta. También puede aumentar o reducir la excitabilidad del sistema nervioso central y hepatitis. Desde el punto de vista del balance hidroelectrolítico, la hidroxyclo-roquina produce hipopotasemia en alrededor del 80 % de las intoxicaciones^{3,4}.

Caso clínico

Mujer de 27 años en seguimiento por el servicio de Reumatología por el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico desde hace dos años. Su tratamiento habitual es 200 mg de sulfato de hidroxyclo-roquina (equivalente a 155 mg de hidroxyclo-roquina base) en una única toma diaria.

Es trasladada a Urgencias por un familiar tras ser encontrada inconsciente en el suelo. Al ingreso presenta una presión arterial de 45/25 mmHg, puntuación Glasgow de 3/15, pulso de 72 lpm y pupilas anisocóricas (ambas reactivas) con midriasis derecha. Se procede a

intubación orotraqueal y resucitación con volumen. Se realiza un electrocardiograma, presentando ritmo sinusal. En la analítica de urgencia destaca hipopotasemia de 1,6 mEq/l, con pH 7,2, láctico 19 mmol/l, glucosa 65 mg/dl y bicarbonato 13 mEq/l. Se realiza TAC craneal, que es normal.

Se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde persiste la hipopotasemia a pesar de corrección intravenosa. A las cuatro horas del ingreso, presenta taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes* con alargamiento QT, siendo necesario un choque eléctrico e iniciar perfusión de isoproterenol.

Tras indagar con la familia y comprobar el número de comprimidos que tiene en el domicilio, junto con el registro de dispensaciones del fármaco en la farmacia comunitaria, se sospecha un cuadro de intoxicación por hidroxyclo-roquina, aunque se desconoce la dosis ingerida.

Se procede a la extubación a las 72 horas con buena evolución clínica. La paciente reconoce ideación suicida y es derivada a Psiquiatría al alta.

Comentario

En los primeros minutos postingesta se recomienda lavado gástrico y la administración de carbón activado^{1,5,6}. Los antiarrítmicos tipo I están contraindicados en el tratamiento de estos pacientes, debido a que pueden prolongar aún más el intervalo QT¹.

El diazepam a dosis altas puede resultar de utilidad en caso de hipotensión, arritmias e intervalo QRS prolongado⁵. En caso de hipotensión y bradicardia inducida por hidroxyclo-roquina, se puede recurrir a isoproterenol⁷.

Con respecto al manejo de la hipopotasemia, se debe ser muy cuidadoso y administrar potasio intravenoso como máximo a una velocidad de 10-15 mEq/h. Esto es debido a que no existe un déficit de potasio por un estado fisiopatológico concreto, sino por una redistribución intracelular anormal derivada de la intoxicación por hidroxyclo-roquina, que debe revertir a corto plazo conforme se resuelve la intoxicación⁸.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

La combinación de emulsiones lipídicas intravenosas con hemodiálisis intermitente podría ser beneficiosa⁵. También se puede contemplar el uso de soporte circulatorio extracorpóreo en situación de colapso circulatorio y parada cardíaca⁹.

En resumen, aunque la intoxicación por hidroxiclороquina es infrecuente en nuestro ámbito, puede resultar letal.

Referencias

1. Marquardt K, Albertson TE. Treatment of hydroxychloroquine overdose. *Am J Emerg Med.* 2001; 19:420-4.
2. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:549-58.
3. Smith ER, Klein-Schwartz W. Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *J Emerg Med.* 2005; 28:437-43.
4. Gunja N, Roberts D, McCoubrie D, Lamberth P, Jan A, Simer DC *et al.* Survival after massive hydroxychloroquine overdose. *Anaesth Intensive Care.* 2009; 37:130-3.
5. McBeth PB, Missirlis PI, Brar H, Dhingra V. Novel therapies for myocardial irritability following extreme hydroxy chloroquine toxicity. *Case Rep Emerg Med.* 2015; 2015:692948.
6. Mongenot F, Tessier Gonthier Y, Derderian F, Durand M, Blin D. Treatment of hydroxychloroquine poisoning with extracorporeal circulation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007; 26:164-7.
7. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxyl chloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol.* 2006; 44:173-5.
8. Mégarbane B, Résière D, Sonnevile R, Guerrier G, Deye N, Baud F. Acute hydroxychloroquine poisoning: The danger of rapid or excessive correction of initial hypokalemia. *Presse Med.* 2005; 34:933-4.
9. Mégarbane B, Deye N, Baud FJ. Extracorporeal life support for poisonings with cardiotoxicants. *Rev Prat.* 2008; 58:855-60.

Cristóbal Gallego Muñoz¹, Luis Olmos Gutiérrez²,
Nieves Guerrero Navarro³ y Elisa Parra Alonso⁴

¹Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria. ²Universidad de Sevilla.
³Hospital La Merced, Osuna, Sevilla. ⁴Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: toba_gallego@hotmail.com
(Cristóbal Gallego Muñoz).

Recibido el 17 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de enero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10734

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Furones Araujo D, Gallego Fernández C, Asensi-Díez R.
- Hipoacusia asociada al tratamiento con paromomicina en un paciente con leishmaniasis visceral. Farm Hosp. 2017;41(3):433-434.



Hipoacusia asociada al tratamiento con paromomicina en un paciente con leishmaniasis visceral

Hearing loss associated with paromomycin treatment in a patient with visceral leishmaniasis

Introducción

La leishmaniasis es una infección crónica causada por un protozoo intracelular del género *Leishmania* que se transmite por mosquitos hematófagos. Existen varias formas de presentación en el hombre, siendo la leishmaniasis visceral la forma más grave. En pacientes con infección por el VIH, la leishmaniasis visceral se presenta como una infección oportunista, y, si no se trata, se produce una progresión mutua de ambas enfermedades¹ y provoca una mortalidad mayor que si no fuese tratada².

Las opciones terapéuticas de la leishmaniasis visceral son limitadas. Como última alternativa se encuentra la paromomicina, un antibiótico perteneciente al grupo de los aminoglucósidos que, junto a la miltefosina, constituyen las alternativas cuando no resultan eficaces las opciones preferentes, que son anfotericina B liposomal y antimonio de meglumina. La paromomicina es un fármaco poco seguro y entre sus reacciones adversas destacan: dolor leve en el lugar de la inyección, ototoxicidad reversible y nefrotoxicidad³.

Descripción del caso

Varón de 41 años, diagnosticado de VIH por compartir material de inyección en 2003, estadio C3. Buen control inmunoviroológico, carga viral (CV) indetectable (< 37 copias/mL), recuento de CD4: 293,59 células/μL en analítica de noviembre de 2016, NADIR 4 cels/mm³. En tratamiento con dolutegravir (50 mg/día v.o), darunavir (800 mg/día v.o) y ritonavir (100 mg/día v.o.), con buena adherencia (cerca al 100%). Otras comorbilidades previas a tener en cuenta serían hepatitis C curada espontáneamente y hepatitis B pasada y curada. En 2013 sufre una rotura esplénica espontánea. Fue diagnosticado de leishmaniasis visceral debido a una picadura de mosquito con estallido de bazo y posterior esplenectomía.

Se inició tratamiento con antimoniales pentavalentes, pero tuvieron que ser suspendidos por la aparición de reacciones adversas: aparición de manifestaciones alérgicas¹, hinchazón y picor con la administración.

Se inició a continuación tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis de 250 mg/día i.v más miltefosina 50 mg/12 h v.o durante 10 días^{2,4}, seguido de un mantenimiento semanal con anfotericina B liposomal y miltefosina a la misma pauta posológica.

Tras ocho meses de tratamiento, el paciente presentó deterioro de la función renal, creatinina: 2 mg/dL y filtrado glomerular (FG): 40 ml/min/m², debido al tratamiento con anfotericina B⁵, y se decidió suspender el tratamiento para recuperar la función renal. Se propuso tratamiento con paromomicina, 15 mg/kg, por vía parenteral durante 21 días, medicamento informado en la plataforma de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para la gestión de adquisición a través de una ONG holandesa: IDA Foundation. La gestión del medicamento requirió un trámite complicado y largo, por lo que no se pudo iniciar el tratamiento hasta dos meses después.

El tratamiento con paromomicina se inició con una dosis de 1.500 mg/día i.m, junto con miltefosina 50 mg/12h v.o. Inicialmente el paciente presentó buena tolerancia, pero a los 20 días acudió a urgencias por hipoacusia de tres días de evolución. Se evaluó la causalidad de la reacción adversa al medicamento utilizando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y se clasificó como probable⁶. Se suspendió el tratamiento con paromomicina y se pautó de nuevo tratamiento de mantenimiento con anfotericina B liposomal (250 mg/sem i.v.) más miltefosina (50 mg/12h v.o).

Un mes más tarde, se obtuvo resultado de PCR a *Leishmania* negativo. El paciente fue diagnosticado entonces de hipoacusia profunda de percepción irreversible, no compatible con audífono. A los tres meses se realizó una segunda PCR a *Leishmania*, obteniéndose un resultado positivo.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Discusión

Los aminoglucósidos tienen la capacidad potencial de producir nefrotoxicidad y ototoxicidad⁷⁻¹⁰. Las alteraciones auditivas son consecuencia de la destrucción de las células ciliadas externas del órgano de Corti. Inicialmente, el daño se limita a los niveles más altos de frecuencia; en esta fase el daño suele ser reversible. Si la toxicidad continúa, ya se dañan las células ciliadas internas del ápex coclear, y se afectan entonces los niveles más bajos de frecuencia y la audición conversacional, y el daño suele ser irreversible.

El daño coclear se produce por acumulación de aminoglucósidos en la cóclea, que suele estar relacionada con una exposición prolongada al fármaco. Se ha asociado mayor incidencia de ototoxicidad con una duración del tratamiento superior a ocho días, la dosis acumulativa, la dosis diaria total, el tratamiento concomitante con diuréticos, el tratamiento previo con aminoglucósidos y la edad avanzada¹¹.

La hipoacusia sufrida por el paciente se puede atribuir a que éste tenía la función renal deteriorada cuando comenzó el tratamiento, creatinina: 2,33 mg/dL y FG: 33 mL/min/m², y la paromomicina se elimina mayoritariamente por vía renal, por lo que es previsible que se produjera un acúmulo del fármaco. Además, la duración del tratamiento fue prolongada, interrumpiéndose el tratamiento al cabo de 20 días.

En conclusión, en base a la última PCR, el paciente ha tenido una recidiva de la leishmaniasis visceral y como reacción adversa irreversible ha sufrido hipoacusia profunda de percepción, estando a la espera de un posible implante coclear. El paciente cuando terminó el tratamiento con paromomicina tenía una creatinina de 9,7 mg/dL y un FG de 6 ml/min/m². Se han agotado todas las opciones terapéuticas para tratar la leishmaniasis visceral, por lo que la única alternativa es que su inmunidad celular mejore y consiga erradicar la enfermedad. En su última analítica se ha producido un aumento del recuento de CD4, pasando de 171,11 a 293,59 células/ μ L.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

Se ha informado de este caso al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, con número de registro OL-4682.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Al Dr. Manuel Castaño Carracedo de la Unidad de Gestión Clínica de Infecciosos del Hospital Regional de Málaga.

Referencias

1. Pilar Olea M. Leishmaniosis visceral en un paciente con infección por VIH. *Rev Chilena Infectol.* 2013; 30: 216-20.
2. Lindoso JA, Cunha MA, Queiroz IT, Moreira CH. Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. *HIV/AIDS*; 2016; 8: 147-56.
3. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2016. Barcelona: Editorial Antares; 2016.
4. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infectious Dis.* 2016; 3-4: 98-109.
5. González Martínez M, Mariño Martínez C, Baldominos Utrilla G, Fernández Martínez MN. Análisis de la utilización de Anfotericina B liposomal. *Rev Iberoam Micol.* 2014; 31: 109-13.
6. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc).* 2016; 147: 461-4.
7. Visceral leishmaniasis: Treatment [Internet]. Uptodate Waltham, MA. 2017 [acceso 15 Febrero 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
8. Atia AM, Mumina A, Tayler-Smith K, Boule P, Alcoba G, Elhag MS, et al. Sodium stibogluconate and paromomycin for treating visceral leishmaniasis under routine conditions in eastern Sudan. *Tropical Med International Health.* 2015; 20: 1674-84.
9. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2571-81.
10. Jamil KM, Haque R, Rahman R, Faiz MA, Bhuiyan AT, Kumar A, et al. Effectiveness study of paromomycin IM injection (PMIM) for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh. *PLoS Negl Tro Dis.* 2015; 9(10):e0004118.
11. Palomino J, Pachón J. Aminoglucosidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 105-14.

David Furones Araujo, Carmen Gallego Fernández y Rocío Asensi-Díez

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rocio.asensi.sspa@juntadeandalucia.es
(Rocío Asensi-Díez).

Recibido el 23 de enero de 2017; aceptado el 18 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10760



OTROS

61.º Congreso de la SEFH. Los cinco mejores casos clínicos**61th Congress of the SEFH. Top five clinical cases****Ciclodextrina intratecal en el tratamiento de la enfermedad de Niemann Pick tipo C**

María Roch Santed¹, María Josep Cabañas Poy², Carme Cañete Ramírez², Aurora Fernández Polo², Mireia Del Toro Riera³ y Susana Clemente Bautista²

¹Hospital Universitari de la Vall D'Hebrón, Barcelona. ²Farmacia Hospital Universitari de la Vall D'Hebrón, Barcelona. ³Neurología Pediátrica. Hospital Universitari de la Vall D'Hebrón, Barcelona. España.

Introducción

La enfermedad de Niemann Pick tipo C (NPDC) es una enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica recesiva cuya sintomatología principal consiste en esplenomegalia y deterioro neurológico.

Puede presentarse desde el periodo perinatal hasta la edad adulta. Se clasifica en: forma infantil severa (inicio a edad < 2 años), forma infantil tardía (inicio a la edad de 3-5 años), forma juvenil (inicio a la edad de 5-16 años) o forma adulta (inicio a edades > 16 años)¹.

Engloba dos genotipos relacionados con mutaciones en el gen NPC1 (95%) y en el gen NPC2 (5%)¹. La alteración de estos dos genes conlleva una acumulación de colesterol no-esterificado y glicolípidos en el sistema lisosomal.

El 85% de los pacientes con NPDC presentan hepatoesplenomegalia y alteraciones neurológicas (ataxia,

disfagia, deterioro cognitivo, parálisis supranuclear de la mirada vertical, trastorno psiquiátrico, epilepsia...). El pronóstico es variable, siendo la forma más grave la que se presenta en los dos primeros años de vida.

Para poder evaluar la severidad de la enfermedad, monitorizar su progresión y comprobar el efecto del tratamiento recibido, existen diferentes escalas de incapacidad. Una de las más usadas en NPDC se muestra en la Figura 1.

Actualmente no existe ningún tratamiento capaz de detener o revertir el curso de la NPDC. La terapia se basa en el tratamiento sintomático y en la administración del fármaco miglustat, que es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa, por lo que inhibe la síntesis de glicolípidos. Además reduce la acumulación de gangliósidos GM2 y GM3, glucosilceramida y lactosilceramida.

Dos de los órganos más afectados en la NPDC1 son el hígado y el cerebro. En las células hepáticas predomina una acumulación de colesterol libre, esfingomielina, fosfolípidos y glicolípidos, mientras que en las cerebrales, además, se acumulan glucosilceramidas, lactosilceramidas y gangliósidos. Esto explicaría el hecho de que el miglustat haya mostrado una reducción de la progresión neurológica de la enfermedad en determinados casos, pero que no se haya mostrado igual de eficaz para la sintomatología colestásica y sistémica.

Datos recientes de estudios en modelos animales² y la utilización puntual en humanos³⁻⁵ sugieren que la hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) puede minimizar los daños neurológicos en la NPDC.

La HPBCD fue designada como medicamento huérfano en 2010 por la FDA y, en 2013, por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el tratamiento de la NPDC.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

1. Deambulación	Puntuación	4. Lenguaje	Puntuación
Torpeza	1	Adquisiciones retardadas	1
Marcha atáxica autónoma	2	Disartria moderada (comprensible)	2
Deambulación asistida al aire libre	3	Disartria grave (solo comprensible por algunos miembros de la familia)	3
Deambulación asistida en el interior	4	Comunicación no verbal	4
En silla de ruedas	5	Ausencia de comunicación	5
2. Manipulación	Puntuación	5. Deglución	Puntuación
Temblor	1	Masticación anormal	1
Disimetría/distonia leve (permite la manipulación autónoma)	2	Disfagia ocasional	2
Disimetría/distonia moderada (requiere ayuda en varias tareas, pero es capaz de alimentarse por sí mismo)	3	Disfagia diaria	3
Disimetría/distonia grave (requiere asistencia en todas las actividades)	4	Alimentación por SNG o PEG	4
3. Convulsiones	Puntuación	6. Movimientos oculares	Puntuación
Convulsiones ocasionales	1	Seguimiento ocular lento	1
Convulsiones con fármacos antiepilépticos	2	Oftalmoplejía vertical	2
Convulsiones resistentes a fármacos antiepilépticos	3	Oftalmoplejía completa	3

Figura 1. Escala de incapacidad modificada por Pineda et al., en 2010, extendida de la original desarrollada por Iturriaga et al., en 2006. <http://www.niemann-pick-c.com/HCP/Management/Monitoring-progression-of-Niemann-Pick-type-C-disease> (traducida).

Las ciclodextrinas son compuestos macrocíclicos de unidades de glucosa unidas por enlaces α -D-(1,4), altamente solubles en agua, que forman una cavidad interna apolar que permite la inclusión de moléculas hidrófobas.

El mecanismo de acción que hace que la ciclodextrina pueda ser una buena opción para el tratamiento de la NPDC se basa en su capacidad para disminuir la acumulación de colesterol de la célula. Sin embargo, las ciclodextrinas no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no se lograría tratar la enfermedad desde el punto de vista neurológico. Esta limitación hace que se plantee la administración de la HPBCD por vía intratecal (IT).

Descripción del caso

Paciente que ingresa por primera vez en nuestro hospital a los 12 meses de edad para estudio de hepatoesplenomegalia y trombocitopenia.

En la exploración, además de la hepatoesplenomegalia, se observa una ligera afectación del oído interno bilateral y retraso en las adquisiciones (no gatea, no se desplaza, no se mantiene en pie, comprensión deficiente...), por lo que se remite a neurología para descartar una posible metabolopatía.

Ante el hallazgo de hepatoesplenomegalia y afectación neurológica se orienta como una posible enfermedad de depósito y se realiza una RMN craneal que muestra signos de discreta atrofia cerebral, con acusado adelgazamiento difuso del cuerpo caloso y lesión de la sustancia blanca periventricular paratrial bilateral (Fig. 2). Estos hallazgos se han descrito en la enfermedad de NPDC.

Para proseguir con la confirmación diagnóstica se realiza el test de Filipina en cultivo de fibroblastos que resulta positivo a los 19 meses de edad. En este momento la escala de incapacidad es de 11.

A los 22 meses de edad inicia tratamiento con miglustat en su hospital de referencia y 5 meses después (ante la falta de respuesta), se decide añadir al tratamiento HPBCD (IT) en nuestro centro (escala de incapacidad de 14).

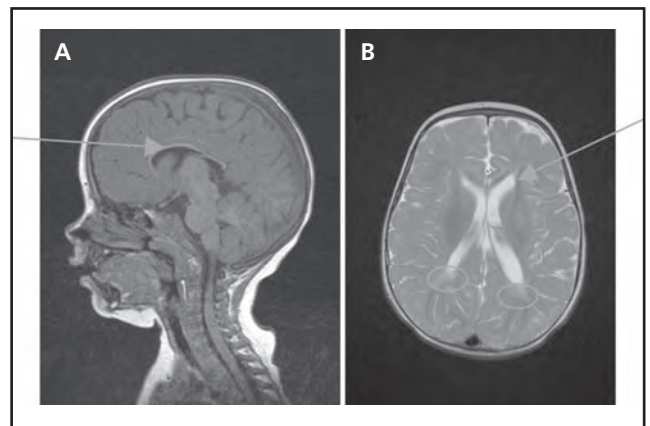


Figura 2. MRI a los 18 meses de edad.

A. Imagen de línea media sagital ponderada en T1. La imagen muestra una discreta atrofia cerebral, con acusado adelgazamiento difuso del cuerpo caloso (flecha).

B. Imagen de la línea media axial ponderada en T2. Ventriculomegalia (flecha) y lesión de la sustancia blanca periventricular paratrial bilateral (círculos).

Se le administran un total de 43 inyecciones intratecales de HPBCD. La dosis inicial es de 175 mg y se aumenta gradualmente durante los primeros 6 meses hasta llegar a los 325 mg, dosis que se mantiene hasta finalizar el tratamiento. Las dosis se administran cada 15 días en el hospital de día polivalente pediátrico de nuestro centro.

A los 7 meses del inicio del tratamiento con miglustat se suspende este por pérdida de peso acusada y cuadros de diarreas. No obstante, se vuelve a reintroducir al cabo de 3 meses.

La sintomatología de la paciente mejora con la administración de las primeras dosis de HPBCD (mayor contacto visual, mejora de la motricidad). En los primeros 12 meses de tratamiento se objetiva un ligero estancamiento en la progresión de la enfermedad. En todo este tiempo, la escala de incapacidad solo ha aumentado 1 punto (escala de incapacidad de 15). Sin embargo, a partir de esta fecha la paciente presenta un deterioro progresivo (aparición de crisis epilépticas no controladas que requieren cambios en el régimen antiepiléptico de la paciente, empeoramiento de la motricidad, disfagia), lo cual indica que el tratamiento no es eficaz.

La resonancia magnética a la edad de 30 meses muestra la progresión de la atrofia cerebral, más prominente en el lóbulo occipital (Fig. 3). Un año y 8 meses después de haber iniciado el tratamiento, la HPBCD IT se suspende, presentando una escala de incapacidad de 18.

Antes de cada administración de HPBCD IT se retiró el mismo volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) que de medicamento a administrar (3 ml) y este LCR se analizó. Los parámetros bioquímicos del LCR (proteínas) se mantuvieron estables y en ningún caso se detectó agente infeccioso. Nuestra paciente no manifestó ningún efecto adverso relacionado con su administración.

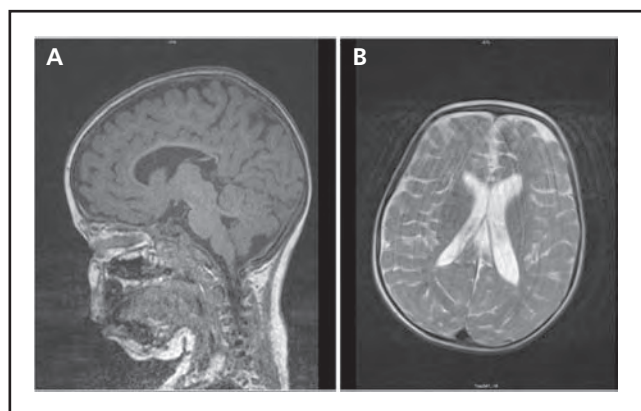


Figura 3. MRI a los 30 meses de edad.

A. Imagen de línea media sagital ponderada en T1.

B. Imagen de la línea media axial ponderada en T2.

Las Figuras 2A y 2B muestran la progresión de la atrofia cerebral, que es más prominente en el lóbulo occipital.

Discusión y aportación farmacéutica

Desde el Servicio de Farmacia, junto con el Servicio de Neurología, en búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, ante el fallo de la terapéutica con miglustat, se buscó bibliografía en cuanto a la eficacia, seguridad y disponibilidad de la HPBCD administrada por vía intratecal. En base a los casos clínicos publicados³⁻⁵, se decidió iniciar el tratamiento con HPBCD IT.

La Dirección del Hospital aprobó la utilización de HPBCD intratecal (previa elaboración de un informe clínico y discusión del comité que evalúa la utilización de fármacos bajo indicaciones no autorizadas). Por otro lado, los tutores del paciente firmaron el consentimiento informado.

La fórmula IT se preparó a partir de viales de 100 ml de Trappsol Cyclo®, de una concentración de HPBCD de 250 mg/ml (CTD Holdings, Inc. – CTDH; USA). Para su adquisición se solicitó su importación a través de la Agencia Española del Medicamento (Gestión de medicamentos en situaciones especiales), previa aprobación del tratamiento por la Dirección del Hospital, junto con la confirmación de suministro por parte del laboratorio distribuidor en Europa (Medical Need Europe AB).

Un hecho diferencial respecto a los casos previos de administración de HPBCD por vía IT en nuestro país, en los que la HPBCD se había importado en forma de materia prima, es que actualmente Medical Need distribuye la HPBCD en solución (viales), presentación que usamos en nuestro caso. De esta forma se garantiza la esterilidad y apirogenicidad del producto inicial.

La elaboración se realizó en el Servicio de Farmacia en cabina de flujo laminar horizontal (ISO clase 5), trabajando en condiciones asépticas y garantizando una preparación estéril y libre de pirógenos.

En función de la dosis prescrita se diluyó el volumen necesario de Trappsol Cyclo (previa filtración por filtro de 0,22 mcm) con solución salina fisiológica (SSF 0,9%) hasta llegar a un volumen final de 3 ml.

Se determinó el pH y la osmolalidad de Trappsol Cyclo (250 mg/ml), de la preparación inicial (175 mg/3 ml) y de la preparación final (325 mg/3ml). Los valores de pH obtenidos fueron de 6,6, 5,7 y 5,8 y los de osmolalidad de 312, 284 y 286 mOsm/kg, respectivamente, por lo que pudimos considerar que todas las preparaciones poseían un pH que no difería significativamente del pH del LCR (7.32) y que eran isoosmóticas con el LCR (292-297 mOsm/kg). Por otro lado, Trappsol Cyclo no contiene excipientes ni conservantes, por lo que descartamos que alguno de sus componentes fuese neurotóxico. Estas dos consideraciones fueron determinantes para poder considerar viable la administración del preparado por vía IT.

A la preparación de HPBCD por vía IT se le asignó una estabilidad de 8 horas a temperatura ambiente y protegida de la luz, para garantizar así su esterilidad.

La HPBCD ha sido utilizada en varios pacientes afectados de NPDC en los que se han conseguido mejoras neurológicas, especialmente en las formas juveniles o tardías. La primera vez que se utilizó por vía IT en humanos fue en el 2009, en el caso de dos gemelas estadounidenses de 7 años, a raíz del cual se pidió el uso compasivo a la FDA. Desde entonces se han publicado 3 casos más, el de una niña de 2 años³, otra de 6 años⁴ y un niño de 12 años⁵.

En nuestro caso, durante el primer año de tratamiento con HPBCD IT se retrasa ligeramente la progresión de la enfermedad. No obstante, pasado este tiempo sí que se objetiva un empeoramiento clínico de la paciente, lo cual sugiere una falta de efectividad en las formas severas de NPDC.

La administración de la HPBCD IT ha demostrado ser segura en nuestra paciente, al igual que en los casos clínicos descritos en la literatura. El único efecto adverso descrito en fuentes bibliográficas que probablemente pueda estar relacionado con la administración IT de HPBCD es la pérdida de audición⁵. Dicho efecto adverso no fue descrito en nuestra paciente.

La dosis y el intervalo de administración ideal se desconocen. La dosificación de la cual se ha partido se basa en estudios animales² y en otros casos clínicos publicados, en los que el intervalo de dosis oscilaba desde

175 mg de HPBCD iniciales hasta dosis de 450 mg, administrándose generalmente cada 15 días.

Recientemente se han iniciado dos ensayos clínicos de HPBCD IT en Estados Unidos en los que se podrá establecer la posología y demostrar si la sintomatología de estos pacientes mejora o si el fármaco es capaz de retrasar o minimizar los síntomas de la enfermedad.

Referencias

1. Itturiaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM, et al. Niemann-Pick C disease in Spain: Clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci* 2006;249:106.
2. Ottinger EA, Kao ML, Carrillo-Carrasco N, Yanjanin N, Shankar RK, Janssen M, et al. Collaborative development of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin for the treatment of Niemann-Pick type C1 disease. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(3):330-9.
3. Cruz-Pardos S, García-Poza P, Sánchez-García FJ. Treatment with cyclodextrin for Niemann Pick disease. *Farm Hosp*. 2013 May-Jun;37(3):271-2.
4. Muneaki Matsuo, Koki Shraishi, Koki wada, Yoichi Ishitsuka, Hirohito Doi, Miyuki Maeda et al. Effects of intracerebroventricular administration of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin in a patient with Niemann-Pick type C disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 12/2014; 1:391-400.
5. Maarup TJ, Chen AH, Porter FD, Farhat NY, Ory DS, Sidhu R, Jiang X, Dickson PI. Intrathecal 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in a single patient with Niemann-Pick C1. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1-2):75-9.

Nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados para el manejo urgente de una descompensación grave de la enfermedad del jarabe de arce

Sara Blanco Dorado¹, Anxo Fernández Ferreiro², José María Giráldez Montero², Cristina González-Anleo López², Miguel González Barcia² y María Jesús Lamas Díaz²

¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. ²Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, A Coruña. España.

Introducción

La enfermedad del jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD) es una acidopatía caracterizada por un marcado aumento de la concentración de leucina, isoleucina y valina en todos los fluidos corporales. Estos aminoácidos pertenecen al grupo de aminoácidos de cadena ramificada (*blanched chain aminoacids*, BCAA), que cons-

tituyen el 40 % de los requerimientos de aminoácidos esenciales en los mamíferos. En la enfermedad del jarabe de arce hay una deficiencia en la actividad del complejo multienzimático deshidrogenasa de localización mitocondrial (*blanched chain keto acid dehydrogenase*, BCKD), encargado del segundo paso catabólico en la degradación de los aminoácidos ramificados. Como consecuencia de este déficit se produce la acumulación de dichos aminoácidos y sus correspondientes α-cetoácidos (Fig. 1).

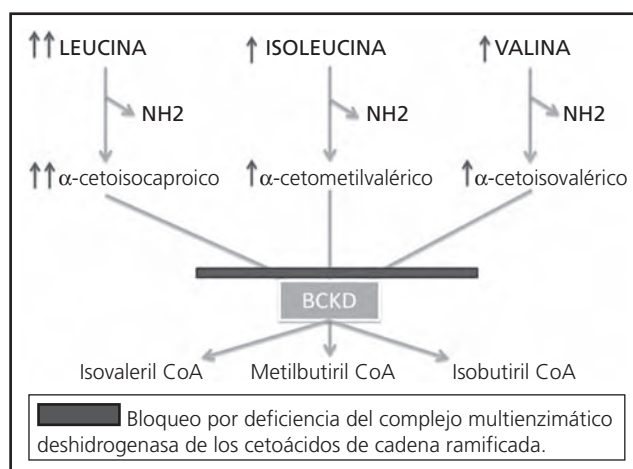


Figura 1. Vías metabólicas de los aminoácidos ramificados.

La enfermedad del jarabe de arce se hereda de forma autosómica recesiva, con una incidencia de 1/185.000 recién nacidos. Existen diversas mutaciones implicadas, originando distintos subtipos de MSUD (Tabla 1). La complejidad del metabolismo de los BCAA, así como su heterogeneidad genética, explican la diversidad en la expresión clínica y bioquímica de esta enfermedad, caracterizada de forma general por la acumulación de los BCAA y sus BCKA. Así mismo, el bloqueo en el metabolismo del BCKA de la isoleucina permite la formación por racemización no enzimática de la aloisoleucina, encontrada sistemáticamente en los pacientes afectados de MSUD. La leucina y su correspondiente cetoadido, el ácido α -cetoadisocaproico, son los metabolitos más tóxicos y su acumulación se asocia principalmente a neurotoxicidad¹.

Las descompensaciones agudas son el principal problema de la enfermedad, considerándose verdaderas emergencias médicas, dada su elevada mortalidad. Con frecuencia se desencadenan como consecuencia de una sobrecarga metabólica por enfermedad febril. Los primeros signos pueden ser un sutil letargo o ataxia; sin embargo, en muchas ocasiones estos pueden resultar difíciles de valorar, siendo las principales complicaciones la encefalopatía y el edema cerebral. Ante una situación de descompensación, los tres principales objetivos terapéuticos son:

1. Conseguir una rápida normalización de los niveles de BCAA y, en especial, de la leucina, por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico.
2. Inhibir el catabolismo proteico y potenciar el anabolismo, proporcionando una elevada ingesta calórica.
3. Asegurar que se mantiene el equilibrio entre leucina, isoleucina y valina mediante la administración de suplementos de isoleucina y valina.

Para conseguir una rápida reducción de los niveles de leucina en sangre, este aminoácido debe ser excluido

inmediatamente de la dieta y debe favorecerse su incorporación en la síntesis endógena de proteínas. Para ello se emplean preparados exentos de BCAA. Sin embargo, estos únicamente se pueden administrar por vía oral o vía enteral a través de sonda. Por ello, en los pacientes con intolerancia gástrica, la administración tanto de los preparados libres de BCAA como de los suplementos de valina e isoleucina resulta un verdadero problema terapéutico. Las técnicas dialíticas han resultado eficaces para eliminar el exceso de leucina de la sangre periférica y, por tanto, para evitar sus efectos tóxicos. Sin embargo, estas técnicas se asocian con mayor número de complicaciones y riesgos, incluyendo infecciones.

Una alternativa novedosa en el tratamiento de las descompensaciones agudas de la enfermedad del jarabe de arce es el empleo de nutrición parenteral elaborada a partir de una mezcla de aminoácidos libres de BCAA. En la Tabla 2 se resumen otras estrategias terapéuticas complementarias empleadas habitualmente en el manejo agudo de la enfermedad del jarabe de arce².

A continuación se presenta un caso de un paciente pediátrico con la enfermedad del jarabe de arce de presentación clásica, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por una descompensación metabólica grave, que presentó intolerancia gástrica y fue tratado con nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados.

Presentación del caso

Se trata de un paciente de 2 años y 3 meses de edad que fue diagnosticado de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce mediante cribado metabólico neonatal. A los 7 días de vida ingresó en el Servicio de Neonatología por este motivo, detectándose unos niveles de

Tabla 1. Clasificación clínica de la MSUD según severidad, inicio de síntomas y perfil bioquímico. BCAA: aminoácidos de cadena ramificada. BCKA: cetoadisocaproico de cadena ramificada

Forma	Inicio	Presentación	Bioquímica
Clásica	Neonatal	Rechazo alimentación Letargia, hipotonía Convulsiones Cetoacidosis	BCAA, BCKA +++ aloisoleucina
Intermedia	6 meses-7 años	Desmedro Retraso psicomotor Ataxia Convulsiones	BCAA, BCKA +++ aloisoleucina
Intermitente	Lactante-adulto	Crecimiento normal Desarrollo psicomotor normal Infección: ataxia, convulsiones, cetoacidosis	Normal entre episodios En crisis: similar el fenotipo clásico
Respondedora a tiamina	Lactante	Similar a fenotipo intermedio	BCAA, BCKA +++ Normalización del perfil bioquímico con la administración de tiamina
Deficiencia E3	Lactante	Inicio similar a forma "intermedia" Progresivo y rápido deterioro neurológico Acidosis láctica	BCAA, BCKA +++

Tabla 2. Otras estrategias terapéuticas en el manejo agudo

Estrategia	Descripción
Prevención de infecciones y tratamiento del dolor	Antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos
Administración de antieméticos	Ondansetron 0,15 mg/kg
Prevención del edema cerebral	Na ⁺ a dosis de 6 mEq/kg/día Furosemida a dosis de 0,5-1 mg/kg/6 h Suero salino hipertónico para mantener la concentración de sodio por encima de 140 mEq/L. Si la situación neurológica es grave, se puede administrar manitol intravenoso (0,5g/kg)
Hemodiálisis/hemofiltración	Se emplean para eliminar el exceso de leucina en descompensaciones graves
Fenilbutirato iv	Valorar su uso a dosis de 250 mg/kg si se dispone vía central

leucina de 29,6 mg/dl, confirmándose así el diagnóstico. El paciente fue dado de alta y fue seguido por la Unidad de Enfermedades Metabólicas de nuestro hospital, iniciándose tratamiento dietético con restricción de aminoácidos ramificados y con adición de suplementos vitamínicos (Protovit®), valina, isoleucina y tiamina. Así mismo se inició alimentación enteral con fórmula específica exenta en BCAA, MSUD Anamix Infant® 500 ml al día repartidos en 3 tomas.

A los 2 años y 3 meses de edad el paciente acude al Servicio de Urgencias por cuadro de 3 días de evolución de fiebre (máximo 38,8°C), fluxión nasal, vómitos con las tomas e inestabilidad en la marcha. En la analítica se objetiva acidosis metabólica, por lo que se decide el ingreso hospitalario. Inicialmente ingresa en la planta de hospitalización, con diagnóstico de descompensación metabólica en contexto de infección por adenovirus, en un paciente diagnosticado de enfermedad del jarabe de arce, donde se pauta dieta exenta de proteínas, perfusión de glucosa a 10 mg/kg/min y lípidos a 3,3 mg/kg/día. A las 12 horas de ingreso sufre empeoramiento clínico presentando disminución del nivel de conciencia, mirada fija, pupilas midriáticas, rigidez de miembros, respiración estertorosa y trismus, por lo que se decide su traslado a la UCIP. En la Tabla 3 se detallan las evoluciones más relevantes del paciente durante el episodio que se describe.

Ante la sospecha de descompensación metabólica y por recomendación del Servicio de Metabolopatías, se inicia hemodiafiltración. Durante el segundo día de ingreso presenta tendencia a hiponatremia e hiperglucemia, por lo que se administra perfusión de suero salino al 3% e insulina. Se comienza la administración de suplementos de valina, alanina, isoleucina y tirosina, cuyas dosis se irán ajustando durante el ingreso según los niveles plasmáticos. El tercer día de ingreso se inicia alimentación oral con MSUD Anamix Infant® con buena tolerancia. Presentó vómitos ocasionales en relación con secreciones mucosas respiratorias. Se monitorizaron los niveles de leucina de forma diaria presentando un ascenso máximo de 12 mg/dl coincidiendo con pico febril y vómitos mucosos. Se suspendió temporalmente la nutrición enteral reiniciándola posteriormente a través de sonda nasogástrica inicialmente y, pos-

teriormente, transpilórica y administrando ondansetrón ante la aparición de náuseas. El séptimo día de ingreso, ante la falta de descenso de niveles de leucina (11 mg/dl, niveles normales: 1,0-2,6 mg/dl) se añade tratamiento con fenilbutirato. Precisó perfusión de bicarbonato sódico por acidosis metabólica. En este momento el paciente persistía con niveles elevados de leucina en plasma.

Ante la gravedad del cuadro clínico y ante la imposibilidad de incrementar los aportes calóricos por vía enteral debido a la intolerancia gástrica, se contacta con el Servicio de Farmacia para solicitar la preparación urgente de una nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados, de manera que permitan incrementar el aporte calórico-proteico y evitar así la situación de catabolismo en la que se encontraba el paciente. Dada la gravedad del caso y la urgencia de la situación, el Servicio de Farmacia inicia una serie de trámites para disponer de estos aminoácidos. Debido a la inexistencia de preparados proteicos comerciales exentos en aminoácidos ramificados para administración intravenosa, se solicita su preparación a un laboratorio francés con experiencia en su fabricación, *Agence Générale des Equipements et Produits de Santé* (AEGPS), establecimiento público de la AP-HP (Asistencia Sanitaria Pública de París). Unos días más tarde se solicita su preparación a un laboratorio español para agilizar así su disponibilidad en el hospital. Esta segunda preparación presenta una composición ligeramente distinta de la primera, pero igualmente exenta de aminoácidos ramificados (Tabla 4).

A partir de la incorporación de la fórmula proteica exenta en aminoácidos ramificados a la nutrición parenteral, el día 15 de ingreso se observa un rápido y significativo descenso de los niveles plasmáticos de leucina (Fig. 2). Dada la mejoría en la situación clínica del paciente se decide traslado a planta de hospitalización; sin embargo, tres días más tarde, debido a la presencia de hipertensión craneal por la persistencia de edema cerebral, se decide reingreso en UCIP. Desde el reingreso presenta niveles bajos de leucina, y se combina nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados con nutrición enteral continua por sonda transpilórica, manteniendo un alto aporte calórico. Progresivamente

Tabla 3. Evolución clínica e historia metabólica-nutricional

Día	Acontecimiento	Tratamiento metabólico-nutricional
1	Ingreso en planta de hospitalización por intolerancia oral en contexto de infección respiratoria por adenovirus.	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta exenta de proteínas (966 kcal/día):
2	Traslado a UCIP por empeoramiento clínico. Se confirma la descompensación metabólica. Balances positivos; tendencia a la hiponatremia e hiperglucemia.	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiafiltración venovenosa continua. • Perfusión de suero salino hipertónico al 3%. • Insulina a 0,05 UI/kg/h. • Furosemida iv. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Carnitina: 400 mg/6 h iv. – Tiamina: 300 mg/24 h iv. – Isoleucina: 200 mg/12 h a través de SNG.
3	Se inicia alimentación enteral a través de SNG en función de tolerancia.	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición parenteral SIN proteínas (94 kcal/kg): • Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16%; 8 tomas de 10 ml. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Carnitina: 275 mg/6 h iv. – Tiamina: 300 mg/24 h iv. – Isoleucina: 200 mg/8 h a través de SNG. – Valina: 200 mg/12 h a través de SNG. – Alanina: 200 mg/12 h a través de SNG.
4	Buena tolerancia a la nutrición enteral. Hipopotasemia.	<ul style="list-style-type: none"> • Se incrementa aporte calórico: 90-100 kcal/kg/día. • Se incrementa aporte de K en NP. • Se reduce carnitina a 275 mg/8 h iv.
5	Vómito abundante en relación a aumento de secreciones respiratorias. Aumento de los niveles de aminoácidos ramificados en plasma.	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende nutrición enteral. • Nutrición parenteral SIN proteínas. • (116 kcal/kg/día): • Suplementos: se aumenta valina a 200 mg/8 h.
6	Se reinicia nutrición enteral fraccionada en tomas para probar tolerancia, aumentar el aporte calórico y evitar el catabolismo proteico.	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición parenteral SIN proteínas. • Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16%. • Kcal totales: 149,5 kcal/kg/día. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se aumenta isoleucina a 300 mg/8h.
7	Se coloca sonda transpilórica (STP) para administración continua de NE. Niveles de aminoácidos elevados.	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia fenilbutirato: 1.100 mg/12h a través de STP.
8	Acidosis metabólica. Niveles bajos de tirosina e hiperexcitabilidad muscular.	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia perfusión de bicarbonato iv. • Se inicia tirosina: 200 mg/12h a través de STP. • Se pasa fenilbutirato a vía iv a 2.750 mg/24 h.
10	Corrección de la acidosis metabólica.	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende bicarbonato iv. • Se pasan suplementos a vía oral.
11	Aumenta la tolerancia a la nutrición enteral a través de STP; se aumentan aportes calóricos.	<ul style="list-style-type: none"> • Nutrición parenteral SIN proteínas. • Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16% A 15 ml/h. kcal totales: 152,7 kcal/kg/día.
12	Presenta un vómito de contenido mucoso y escaso.	<ul style="list-style-type: none"> • Se disminuye velocidad de nutrición enteral. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se disminuye valina a 200 mg/12 h.
13	Tolerancia a la nutrición enteral a través de STP sin vómitos.	<ul style="list-style-type: none"> • Se aumenta la velocidad de nutrición enteral a 15 ml/h. • kcal totales: 149 kcal/kg/día. • Se suspende ondansetron iv. • Suplementos: se disminuye isoleucina a 300 mg/12 h.
14	Persisten concentraciones elevadas de leucina en fluidos corporales. Nauseosos; hiperperistaltismo con aumento del número de deposiciones.	<ul style="list-style-type: none"> • Se añade Dipeptiven® a la nutrición parenteral y Loprofin® a la nutrición enteral. • Kcal totales: 153 kcal/kg/día. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se disminuye valina a 150 mg/12 h. – Se disminuye isoleucina a 200 mg/12 h.

Tabla 3 (cont.). Evolución clínica e historia metabólica-nutricional

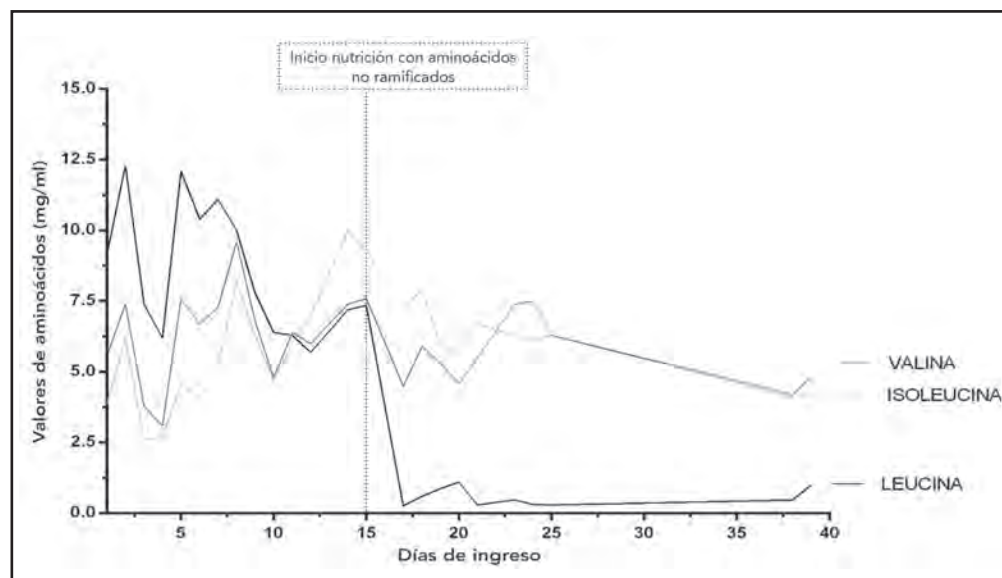
Día	Acontecimiento	Tratamiento metabólico-nutricional
15	Persisten concentraciones elevadas de leucina en fluidos corporales.	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia nutrición parenteral CON AMINOÁCIDOS NO RAMIFICADOS (500 ml al 4%). • Se suspende nutrición enteral. • kcal totales: 140 kcal/kg/día. • Se pasan carnitina y tiamina a vía iv.
16	<i>Traslado a planta de hospitalización.</i>	
18	Se reducen de forma muy importante los niveles plasmáticos de leucina tras la introducción de aminoácidos no ramificados en la nutrición parenteral.	<ul style="list-style-type: none"> • Se ajustan suplementos. – Se disminuye valina a 200 mg/24 h. – Se disminuye isoleucina a 300 mg/24 h.
19	Disminución del nivel de conciencia, pupilas midriáticas, no reactivas. Hipertensión intracraneal. <i>Traslado a UCIP.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia perfusión suero salino hipertónico al 3%. • Se ajustan suplementos:
20	Niveles de leucina persisten bajos.	<ul style="list-style-type: none"> • Se añade nutrición enteral y se disminuye aporte de nutrición parenteral.
24		<ul style="list-style-type: none"> • Se ajustan aportes calóricos en nutrición parenteral y enteral. kcal totales: 63,19 kcal/kg/día. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se aumenta tiamina a 150 mg/12 h. – Se suspenden suplementos de valina, alanina, isoleucina, tirosina y fenilbutirato.
26	Hipopotasemia e hiperglucemia	<ul style="list-style-type: none"> • Se aumentan aportes de K⁺ en la parenteral. • Se administra insulina.
31	Elevación de GGT en relación con nutrición parenteral prolongada. Hepatomegalia.	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se reinicia valina a 100 mg/24 h.
38	Buena tolerancia a la nutrición enteral	<ul style="list-style-type: none"> • Se reducen aportes en la nutrición parenteral.
41		<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende nutrición parenteral. • Nutrición enteral exclusiva: MSUD Anamix Infant® + Almirón sin lactosa + Loprofin®. Kcal totales: 96 kcal/kg/día.
42	Aumento de niveles de leucina en relación con bajo aporte calórico con aparición de catabolismo.	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende Almirón y se añade glucosa al 12%. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se suspende valina. – Se reinicia isoleucina 100 mg/24 h. – Se reinicia tirosina 100 mg/24 h.
48		<ul style="list-style-type: none"> • Se suspende glucosa iv. • Suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Se suspende isoleucina. – Se disminuye tirosina a 100 mg/48 h.
49		<ul style="list-style-type: none"> • Se suspenden lípidos iv. • Suplementos: se reinicia isoleucina 100 mg/24 h.
56	Gran mejoría neurológica y hemodinámica. Ausencia de vómitos en los días previos.	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia tolerancia oral con yogurt natural.
58	Muy buena tolerancia oral.	<ul style="list-style-type: none"> • Se ajustan suplementos: <ul style="list-style-type: none"> – Tiamina 200 mg/24 h oral. – Carnitina 100 mg/24 h oral.
59	<i>Se traslada a planta de hospitalización.</i>	
67	Alta hospitalaria	

se incrementó el aporte calórico en la nutrición enteral y se redujo la nutrición parenteral, que se suspendió el día 40 de ingreso. Preciso de forma aislada perfusión de insulina por hiperglucemia mantenida y aumento de aportes de potasio en parenteral por hipopotasemia. Se objetivó hipertransaminasemia en relación con nutrición

parenteral prolongada, por lo que se cambió la fórmula lipídica a SMOFlipid® (mezcla de aceite de soja, oleico, MCT y omega-3). Después de 59 días ingresado y debido a su mejoría neurológica, hemodinámica y metabólico-nutricional, se traslada a planta de hospitalización, dándosele el alta tras 67 días de ingreso.

Tabla 4. Composición de la mezcla de aminoácidos exentos en BCAA y de la fórmula enteral específica

Ingredientes	Contenido por 500 ml		Contenido por 100 g
	Mezcla de aminoácidos libre de BCAA elaborados por AP-HP en Francia	Mezcla de aminoácidos libre de BCAA elaborados en España.	
Energía	100 kcal	72 kcal	466 kcal
Aminoácidos	26 g	17,95 g	13,1 g
Alanina	3,15 g	–	0,82 g
Arginina	2,05 g	2,05 g	1,40 g
Ácido aspártico	2,05 g	2,05 g	–
Cisteína	0,50 g	0,50 g	0,52 g
Ácido glutámico	3,55 g	3,55 g	1,60 g
Glicina	1,05 g	1,05 g	1,29 g
Histidina	1,05 g	1,05 g	–
Lisina	2,80 g	2,80 g	1,45 g
Metionina	0,65 g	0,65 g	0,34 g
Fenilalanina	1,35 g	1,35 g	0,94 g
Prolina	2,80 g	–	1,56 g
Serina	1,90 g	–	0,96 g
Taurina	0,15 g	0,15 g	–
Treonina	1,80 g	1,80 g	1,05 g
Triptófano	0,70 g	0,70 g	0,42 g
Tirosina	0,25 g	0,25 g	0,94 g

**Figura 2.** Evolución de los niveles plasmáticos de los aminoácidos ramificados (leucina, valina, isoleucina) durante el ingreso.

Discusión y aportación farmacéutica

El manejo inicial de una descompensación aguda de la enfermedad del jarabe de arce está dirigido a reducir de forma rápida la concentración de leucina en los fluidos corporales. En la mayoría de los pacientes esto se consi-

gue mediante la restricción de la leucina de la dieta y el aporte de fórmulas específicas exentas en BCAA de administración oral. En los pacientes con intolerancia gástrica, las técnicas dialíticas pueden ser una alternativa para eliminar el exceso de leucina; pero no están exentas de complicaciones. Varios autores han descrito la utilización

de nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados. Townsend y cols.³ fueron los primeros en emplear exitosamente nutrición parenteral total como alternativa en un paciente neonatal que presentaba una descompensación aguda de la MSUD, en el que no era posible la alimentación enteral y las técnicas dialíticas no habían funcionado. Berry y col⁴ trataron 9 episodios de descompensaciones agudas en 5 pacientes pediátricos con una solución de aminoácidos no ramificados y observaron que la concentración plasmática de leucina se reducía en todos los casos tras la administración de la mezcla. Por último, Serrais y cols (5) compararon descompensaciones de la enfermedad tratadas con nutrición parenteral libre de BCAA frente al tratamiento clásico con fórmulas específicas de administración enteral. La disminución de la concentración plasmática de leucina fue significativamente mayor en los pacientes tratados con nutrición parenteral ($p = 0,0026$) y no observaron mayor incidencia de efectos adversos. El mecanismo por el cual se consiguen efectos beneficiosos esta rápida disminución en los niveles plasmáticos de leucina, así como la mejoría clínica al iniciar el tratamiento no están totalmente claros. Es posible que sea una combinación de varios factores⁵; por un lado, se produce un incremento en el flujo de leucina desde el líquido extracelular al líquido intracelular pero, por otro, también se produce un incremento en la síntesis de proteínas.

Nuestro caso es un ejemplo novedoso de la utilización de nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados para tratar una descompensación aguda de la enfermedad del jarabe de arce en un paciente con intolerancia gástrica en el que los aportes enterales no eran suficientes para evitar el catabolismo. La situación en la que se encontraba el paciente antes de iniciar el tratamiento era de alta gravedad, con niveles de leucina que llegaron a 12 mg/dl. Tras iniciarse nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados la mejoría clínica fue más

que evidente, con una disminución rápida de los niveles plasmáticos de leucina hasta valores normales. Desde el Servicio de Farmacia, los farmacéuticos especialistas responsables del área de pediatría y nutrición y mezclas intravenosas tuvieron un papel importante en:

- Preparación de los suplementos de valina, isoleucina, alanina, tirosina y fenilbutirato.
- Participación en las decisiones farmacoterapéuticas. Búsqueda bibliográfica de evidencias en el empleo de aminoácidos no ramificados de administración parenteral y posología adecuada de los mismos.
- Gestión y logística para la rápida disponibilidad de la mezcla de aminoácidos no ramificados.
- Conservación y almacenamiento de la mezcla de aminoácidos no ramificados.
- Preparación de la nutrición parenteral incorporando la mezcla de aminoácidos no ramificados.
- Actualización de protocolos para el manejo de descompensación de la enfermedad del jarabe de arce para que futuros pacientes se puedan beneficiar de esta alternativa terapéutica.

Referencias

1. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. España; 2009. 487 p.
2. Páez L, Suárez F. urgencias metabólicas y genéticas en la Unidad de Recién Nacidos: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. *Nutr Hosp.* 2015;32 (1):420-425.
3. Townsend I, Kerr DS. Total parenteral nutrition therapy of toxic maple syrup urine disease. *Am J Clin Nutri.* 1982;36:359-365.
4. Berry GT, Heidenreich R, Kaplan P *et al.* Branched-chain amino acid-free parenteral nutrition in the treatment of acute metabolic decompensation in patients with maple syrup urine disease. *N Engl J Med.* 1991; 324:175-179.
5. Serrais A, Arnoux JB, Lamy C *et al.* Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inher Metab dis.* 2013; 36:939-944.

Hipocalcemia secundaria a citrato y nutrición parenteral en la terapia de reemplazo renal continuo

Gemma Garrido Alejos¹, Beatriz Zurita Alonso², Daniel Cardona Pera², Joana Cardenete Ornaque², Edurne Fernández De Gamarra Martínez² y María Antònia Mangues Bafalluy²

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. ²Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España.

Introducción

La terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) se desarrolló durante la década de los ochenta del siglo pa-

sado para el tratamiento de los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda que no podían ser sometidos a la tradicional hemodiálisis intermitente (HD). Actualmente, la TRRC se considera más adecuada que la HD en pacientes que presentan inestabilidad hemodinámica, hipervolemia y acidosis metabólica persistente.

La TRRC requiere de un circuito con varios componentes, y una de las limitaciones que presenta es la coagulación de la membrana del hemofiltro, que provoca la interrupción de la técnica. Para evitar la coagulación precoz de dicha membrana se administra un anticoagulante, siendo la heparina sódica el más utilizado tradicionalmente. Sin embargo, debido al riesgo de hemorragia y de desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH), se está incrementando el uso del citrato como anticoagulante. Se trata de una alternativa novedosa que el Servicio de Medicina Intensiva de nuestro centro comenzó a utilizar hace unos tres años. Su uso ofrece

ventajas, pero también implica una estrecha monitorización para evitar la hipocalcemia que se produce debido al mecanismo de acción del citrato.

Por otro lado, la TRRC es una técnica agresiva y puede dar lugar a complicaciones graves, como alteraciones hidroelectrolíticas, pérdida de nutrientes o infradosificación de fármacos. Los farmacéuticos clínicos podemos participar en el seguimiento de estos pacientes y colaborar mediante la monitorización analítica, el seguimiento nutricional y la optimización de los tratamientos farmacológicos.

A continuación presentamos el caso de un paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia renal crónica agudizada, que precisó TRRC con citrato. Además, durante su ingreso desarrolló íleo paralítico, que implicó la necesidad de nutrición parenteral. Hemos escogido este caso para explicar nuestras aportaciones en:

- la preparación de una solución concentrada de calcio para corregir la hipocalcemia secundaria a citrato, cuya estabilidad no había sido estudiada y
- el diseño, la preparación y el seguimiento de la nutrición parenteral, adecuada a los requerimientos energéticos de un paciente sometido a TRRC.

Descripción del caso

El paciente es un varón de 58 años que acudió a Urgencias por oligoanuria y dolor en extremidad superior derecha de 24 horas de evolución. Entre sus problemas de salud crónicos destacan insuficiencia renal crónica, con un filtrado glomerular habitual de 40 ml/h, y antecedente de cirugía de reemplazo de cadera, por lo que es portador de sendas prótesis derecha e izquierda.

Se decidió su ingreso en la UCI por empeoramiento progresivo, con aumento del trabajo respiratorio asociado a inestabilidad hemodinámica. Se realizó intubación orotraqueal y se adaptó a la ventilación mecánica en modalidad asistida controlada. Precisó inicio de soporte va-

soactivo con noradrenalina a 0,5 µg/kg/min y de sedoanalgesia con morfina a 10 mg/h y midazolam a 7,5 mg/h.

En la analítica que se realizó al ingreso en la UCI destacaba acidosis metabólica grave, insuficiencia renal crónica agudizada e hiperbilirrubinemia leve. Se decidió iniciar TRRC en modalidad de hemodiafiltración venovenosa (HDFVV) con citrato como agente anticoagulante. Para poder llevarla a cabo se contactó con la Unidad de Mezclas Intravenosas de nuestro servicio, solicitando una solución concentrada de calcio, que se administra en el circuito de HDFVV después del hemofiltro y que permite corregir la hipocalcemia secundaria al citrato. Aun así la técnica tenía que interrumpirse temporalmente debido a la coagulación periódica de la membrana del hemofiltro.

Paralelamente el paciente desarrolló íleo paralítico secundario a la sedación. El equipo médico solicitó a la Unidad de Nutrición Artificial de nuestro servicio la valoración del paciente para iniciar nutrición parenteral total (NPT). En la siguiente tabla se exponen los cálculos iniciales que se realizaron para su diseño.

Con esta base se diseñó una NPT de 1.500 ml de volumen con la siguiente composición: 200 g glucosa (glucosa 40% 500 ml) + 11,6 g N (Tauramin® 10% 750 ml) + 50 g lípidos (Lipofundina® 20% 250 ml) + 1 vial de vitaminas Cernevit® + oligoelementos para insuficiencia hepática (sin Mn) + 1 g carnitina/ 5 días. Al tratarse de un paciente sometido a TRRC se decidió preparar la NPT sin electrolitos porque la reposición de estos se realiza por medio del líquido de reemplazo y de la solución de calcio.

Una vez iniciada la alimentación mediante NPT, se recalcularon diariamente las necesidades energéticas del paciente mediante la fórmula de Penn-State. Estas aumentaron progresivamente debido a un incremento del catabolismo causado por la TRRC y el shock, que se explica más adelante. Además, debido a la situación de insuficiencia renal crónica agudizada, el volumen de la NPT se redujo al menor posible que permitiera un ade-

Tabla 1. Valoración nutricional

DATOS ANTROPOMÉTRICOS

Masa corporal habitual: 65 kg
Talla: 170 cm

Superficie corporal = 1,75 m²
Índice de masa corporal = 22,4 kg/m²

FLUIDOTERAPIA DIARIA

Superficie corporal x 132 = 2.312 ml/24 h ≈ 2.300 ml/24 h

NECESIDADES ENERGÉTICAS DIARIAS

En reposo (fórmula de Mifflin-St Jeor para hombres)

Peso (kg) x 10 + talla (cm) x 6,25 - edad (años) x 5 + 5 = 1.428 kcal/24 h

Totales en paciente crítico intubado (fórmula de Penn-State) Mifflin-St Jeor x 0,96 + ventilación minuto (L/min) x 32 + temperatura máxima en las 24 h previas (°C) x 167 - 6212 = 1.426 kcal/24 h

1,2 g proteína/kg/24 h = 78 g proteína/24 h ⇒ 12 g nitrógeno/24 h

1.426 kcal totales/24 h - 312 kcal proteicas/24 h = 1.114 kcal no proteicas/24 h

cuado aporte de macronutrientes. Se optó por utilizar soluciones más concentradas de glucosa, para disminuir el volumen total, y de aminoácidos, para aportar más proteínas. De esta forma se redujo el volumen de la NPT a 1.300 ml, con la siguiente composición: 210 g glucosa (glucosa 70% 300 ml) + 14,7 g N (Tauramin® 12,5% 750 ml) + 50 g lípidos (Lipofundina® 20% 250 ml) + 1 vial de vitaminas Cernevit® + oligoelementos para insuficiencia hepática (sin manganeso) + 1 g carnitina/5 días. En los periodos en los que el paciente no estuvo sometido a TRRC se añadieron puntualmente electrolitos a la NPT.

Durante los días siguientes al ingreso el paciente evolucionó hacia una situación de shock refractario. El foco más probable era una lesión ulcerada en el muslo derecho. Mediante tomografía computarizada (TC) se objetivó una gran colección intramuscular muy sugestiva de piomiositis abscesificada cuadricepsal derecha, que requirió desbridamiento quirúrgico en tres ocasiones. En los hemocultivos se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y se inició tratamiento con linezolid, que se suspendió tres días después por plaquetopenia y fue sustituido por vancomicina. Finalmente, considerando el posible origen protésico de la infección, se modificó la cobertura antiinfecciosa a daptomicina y rifampicina. Además, aunque en un principio se consideró que la prótesis de cadera no estaba infectada, se decidió retirarla.

Tras el último desbridamiento el paciente presentó un periodo de estabilidad clínica que dio paso a un nuevo deterioro hemodinámico con aumento de los parámetros inflamatorios. Se añadió piperacilina-tazobactam a la cobertura antimicrobiana y se solicitó una nueva TC en la

que se observó persistencia de la piomiositis abscesificada cuadricepsal derecha. En ese momento el paciente se encontraba en una situación de shock refractario, con requerimientos de noradrenalina superiores a 2 µg/kg/min. Se desestimó realizar una nueva intervención quirúrgica y el paciente falleció después de 41 días de ingreso.

Discusión

Como ya hemos anticipado en la introducción, nuestro equipo de farmacéuticos clínicos intervino en dos aspectos fundamentales del tratamiento, que se detallan a continuación.

El paciente presentaba insuficiencia renal agudizada acompañada de inestabilidad hemodinámica y acidosis metabólica. De acuerdo con la guía clínica de la *American Thoracic Society* para la prevención y manejo del fallo renal agudo en pacientes críticos, en esta situación está indicado comenzar TRRC.

Según la ilustración de la Figura 1, el citrato se administra antes del hemofiltro para evitar la coagulación de la membrana de este. Produce una anticoagulación estrictamente regional por quelación del calcio, el cual es imprescindible para que tenga lugar la cascada de la coagulación, y se reduce el riesgo de sangrado con respecto a la utilización de heparina. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave porque se metaboliza de forma insuficiente y se acumula, pudiendo dar lugar a complicaciones metabólicas.

El citrato produce hipocalcemia por su mecanismo de acción, como se observa en la Figura 2. Para corre-

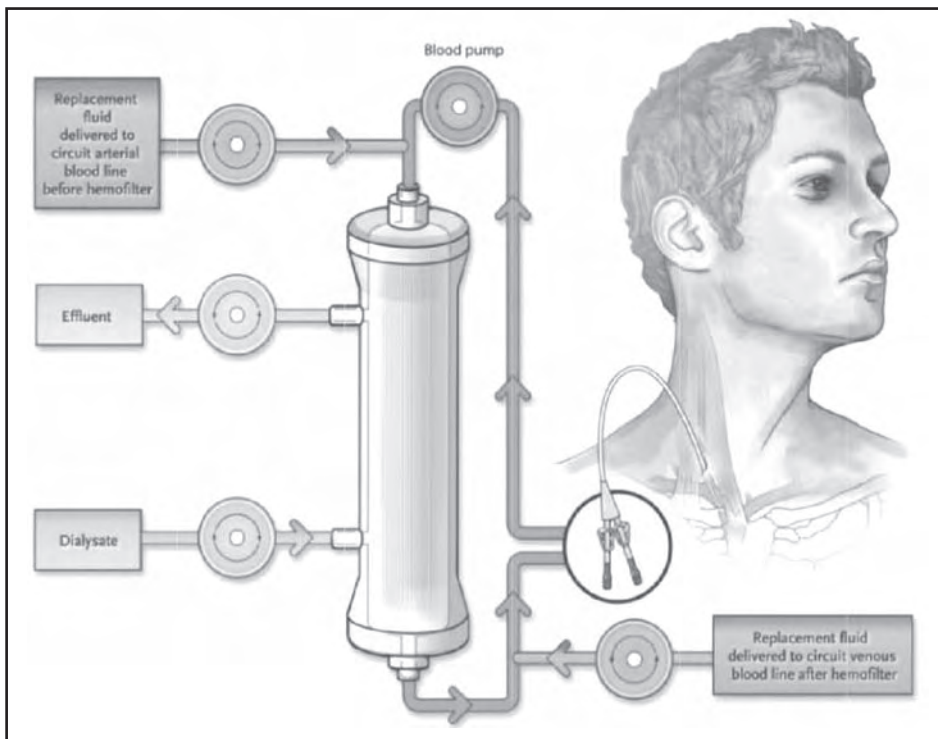


Figura 1. Componentes básicos de un circuito de TRRC en modalidad HDFV (Fuente: Tolwani A.).

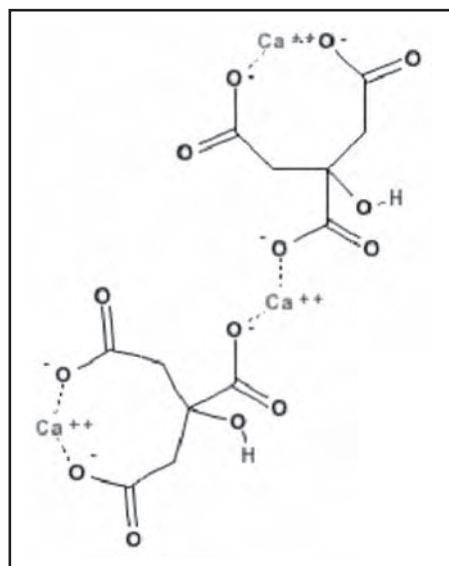


Figura 2. Mecanismo de acción del citrato.

gira, se administra una solución concentrada de calcio después del hemofiltro. Se trata de una solución de cloruro de calcio que se elabora en la Unidad de Mezclas Intravenosas a una concentración de 97 mmol/L a partir de una fórmula magistral que contiene 14,26 g de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en un volumen de 20 ml. Esta cantidad se disuelve en 980 ml de suero fisiológico. Según estudios propios, la solución permanece física y químicamente estable y mantiene su esterilidad durante al menos siete días almacenada protegida de la luz. El manejo seguro de estas soluciones concentradas de calcio requiere de un estricto control del circuito (preparación, etiquetado, almacenamiento y dispensación) para evitar confusiones con otras preparaciones.

La desnutrición en los pacientes críticos está asociada con un aumento en la morbimortalidad. Según las guías clínicas de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), está indicado iniciar nutrición parenteral en los pacientes críticos en los que la nutrición enteral está contraindicada o no es tolerada y se prevé que no podrán nutrirse normalmente durante tres o más días. El caso expuesto presentó íleo paralítico secundario a sedación, lo que impedía la nutrición por vía enteral.

Según las recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), la fórmula de Penn-State es el mejor método para estimar los requerimientos energéticos de los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica, cuando la calorimetría indirecta no está disponible. Esta fórmula ajusta el gasto energético en reposo calculado según la fórmula de Mifflin-St. Jeor en función de la temperatura máxima en las 24 h previas y del volumen minuto del respirador. Aunque actualmente la de Penn-State es la fórmula recomendada, hay que

tener en cuenta que basarse en un único valor de temperatura implica asumir que un paciente con un pico de fiebre puntual consume más energía que otro que presenta febrícula persistente. Además, el volumen minuto no es un parámetro constante, por lo que el cálculo de los requerimientos energéticos basándose en una única medición tiene una validez discutible. Probablemente debería tenerse en cuenta el valor medio de varias mediciones.

La ESPEN recomienda en los pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a TRRC un aporte diario de proteínas de entre 1,2 y 1,5 g/kg/día hasta un máximo de 1,7 g/kg/día, debido al hipermetabolismo secundario. Sin embargo, existen publicaciones que aseguran que es necesario un aporte incluso más elevado para conseguir un balance nitrogenado positivo, de entre 1,5 y 2 g proteína/kg/día hasta un máximo de 2,5 g/kg/día. En nuestra práctica habitual cumplimos con las recomendaciones de la ESPEN y el paciente recibió entre 1,2 y 1,4 g proteína/kg/día durante los 26 días en que recibió NPT. La cantidad de nitrógeno que debe aportarse en la NPT puede estimarse calculando el balance nitrogenado a partir del análisis bioquímico de una orina recogida durante 24 horas, pero en los pacientes críticos sometidos a TRRC no es posible obtener esta muestra. No obstante, se puede hacer una aproximación del balance nitrogenado teniendo en cuenta que:

- La concentración de urea en el efluente es igual a la del plasma. La urea se elimina por difusión y la concentración a ambos lados de la membrana del hemofiltro se iguala.
- Para calcular el volumen de líquido que pasa por el circuito de HDFVV durante 24 h es necesario considerar la velocidad del flujo de sangre, del líquido de reemplazo y del líquido de diálisis.

Balance nitrogenado en pacientes no sometidos a TRR y con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min: $\text{N aportado (g)} - [\text{volumen orina (L)} \times \text{concentración de urea en la orina (mmol/L)} \times 0,028 + 4]$.

Propuesta de balance nitrogenado en TRRC: $\text{N aportado (g)} - [(\text{volumen de líquido que pasa por el circuito de HDFVV durante 24 h (sangre, líquido de reemplazo, líquido de diálisis)} \times \text{concentración de urea en plasma (mmol/L)} \times 6) \times 0,46 + 4]$.

El paciente presentaba una hiperbilirrubinemia leve y, por este motivo, la solución de aminoácidos elegida fue Tauramin®, ya que contiene mayor cantidad de taurina que otras y favorece la conjugación de los ácidos biliares, evitando la colestasis. Por otro lado se decidió utilizar una presentación de oligoelementos que no contuviera manganeso porque no se elimina correctamente cuando la función hepática está alterada, pudiendo acumularse y provocar toxicidad neurológica. Además se añadió a la NPT 1 g de carnitina cada cinco días, para compensar la depleción de carnitina que produce la TRRC.

Durante la TRRC aumenta la eliminación de sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato. Cuando se utiliza

citrato como agente anticoagulante se añade a esta depleción de electrolitos la hipocalcemia producida por aquel. La reposición de electrolitos se realiza por medio del líquido de reemplazo y de la solución de cloruro de calcio. En este caso, puntualmente fue necesario añadir electrolitos a la NPT, bien porque en ese momento el paciente no realizaba TRRC, bien porque así se acordó con su equipo médico.

Con este caso hemos querido presentar algunas de las intervenciones habituales de nuestro servicio en el seguimiento de pacientes críticos. Consideramos que es importante conocer las innovaciones disponibles en el campo de la Medicina Intensiva, como la TRRC con citrato como agente anticoagulante, y las novedades que permiten mejorar el manejo del equilibrio hidroelectrolítico o el seguimiento nutricional. En estos casos, el farmacéutico puede participar, junto con el resto del equipo multidisciplinar, en la monitorización de los tratamientos y así contribuir a una mejor atención de los pacientes.

Referencias

1. Tolwani A. *Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury*. N Engl J Med 2012; 367:2505-2514.
2. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Chapter 5.3: Anticoagulation*. Kidney International Supplements (2012) 2, 89-115.
3. Aguilera Jiménez V et al. *Evaluación de la estabilidad de una solución de cloruro cálcico de 97 mmol/l en suero salino y almacenada en frasco de polietileno*.
4. Comunicación presentada al 60.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
5. Sobotka L, editor. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) book- Basics in clinical nutrition*. 4th edition. Galén; 2011.
6. McClave SA et al.; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb; 40(2): 159-211.

Saturnismo por tratamiento con medicina ayurvédica

Alberto Onteniente González¹, Rocío Vázquez Sánchez², Javier Sánchez-Rubio Ferrández² y Teresa Molina García²

¹Hospital Universitario de Getafe. ²Farmacia. Hospital Universitario de Getafe, Madrid. España.

Introducción

La medicina alternativa está adquiriendo en la actualidad una gran importancia y repercusión en la sociedad. Existe una cierta creencia popular de que todo lo natural es inofensivo. Sin embargo, muchos de los productos naturales que encontramos en cualquier establecimiento o que pueden adquirirse por Internet producen una alta tasa de efectos adversos e interacciones con la medicina convencional, que seguramente sean clínicamente importantes y no conocidos¹. Además, los pacientes que buscan estos remedios alternativos pueden descuidar inapropiadamente su enfermedad.

En los países occidentales, con la acogida de prácticas orientales tales como el yoga y la meditación, la medicina ayurvédica se ha incorporado a la llamada medicina alternativa. Se trata de un antiguo sistema de medicina tradicional alternativo, como la homeopatía, la naturopatía o la medicina tradicional china, que surgió en la India hace más de 5.000 años¹. El interés de sus seguidores radica en la creencia de que considera aspectos de la naturaleza interna y externa del ser humano y da una visión completa de los desequilibrios del mismo. La medicina ayurvédica, reconocida por la Organización Mundial

de la Salud, utiliza la combinación de hierbas, minerales y metales, a los que atribuye importantes propiedades curativas (*rasa shastra*).

La importancia que está tomando este tipo de prácticas en la sociedad ha llevado incluso a que muchas universidades médicas occidentales estén incluyendo cursos, posgrados y especializaciones sobre este tipo de medicina.

Aunque se trata de una práctica muy antigua, sus efectos e interacciones con la medicina convencional basada en la evidencia son todavía desconocidos. Dos estudios realizados en Estados Unidos alertaban de los inexistentes controles de calidad y de las distintas sustancias nocivas que pueden contener estos productos. Se concluía que hasta el 20% de los preparados ayurvédicos examinados contenían niveles tóxicos de metales pesados como plomo (Pb), mercurio o arsénico².

La presencia de niveles tóxicos de metales puede dar lugar a su acumulación en el organismo, produciendo intoxicaciones así como afectación del sistema inmunitario. En concreto, la intoxicación por plomo (saturnismo) supone más de 140.000 muertes al año y discapacita intelectualmente a más de 600.000 niños de todo el mundo³.

El saturnismo (también conocido como plumbosis o plumbemia) es la intoxicación por Pb, lo que puede producir anemia, debido a que bloquea la síntesis de hemoglobina (Hb) y altera el transporte de oxígeno a la sangre y a los demás órganos del cuerpo. En caso de llegar al cerebro, como metal pesado, es un potente neurotóxico.

La originalidad del caso viene determinada por la sospecha de intoxicación por plomo en una mujer con artritis reumatoide a causa de la ingesta de un producto de

medicina ayurvédica, siendo un hecho poco descrito en la literatura y que pone de manifiesto la repercusión en la salud que puede tener este tipo de productos, considerados erróneamente por los pacientes como inofensivos para la salud, al ser naturales.

El interés del caso radica en la necesidad de una mayor información sobre la seguridad de estos productos, ya que no están exentos de provocar efectos adversos indeseados, por la falta de estudios al respecto y por las graves consecuencias que pueden provocar.

A su vez, se debe remarcar la importancia que tiene la notificación de cualquier sospecha de reacción adversa, a pesar de tratarse de productos sin registro como medicamentos, para tener mayor conocimiento de su perfil de seguridad ante la falta de ensayos clínicos que los evalúen.

Descripción del caso

Paciente mujer de 47 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, sin factores de riesgo cardiovascular ni hábitos tóxicos y con antecedentes de hipotiroidismo autoinmune (en tratamiento con levotiroxina) y artritis reumatoide en remisión (en tratamiento con corticoides y cloroquina).

La paciente acude a urgencias por dolor abdominal de cuatro días de evolución y dolor de cabeza ocasional. Niega fiebre, vómitos u otros síntomas. Refiere haber perdido 2 kg en los últimos meses. Se le realiza análisis de sangre donde se detecta anemia (Hb: 10,3) y un aumento significativo de las transaminasas, que revelan una alteración de la función hepática.

Tras la sospecha de obstrucción intestinal, le realizan un TAC abdominal tras administración de contraste intravenoso y una colonoscopia completa sin hallazgos relevantes. Se le administra un enema, lo que resuelve el dolor abdominal temporalmente y se le da el alta con analgesia oral, dieta blanda y orden de acudir de nuevo a urgencias si reaparece el dolor.

A los 3 días vuelve a acudir a urgencias refiriendo la misma sintomatología del episodio anterior. Se le realiza una analítica completa donde se vuelve a observar un descenso de la Hb sanguínea y alteración hepática, por lo que se decide su ingreso en medicina interna.

Se le realizan las pruebas necesarias para descartar obstrucción biliar, enfermedad de Addison o algún tipo de patología hematológica. Tras las pruebas negativas, se decide reinterrogar a la paciente, que pone en evidencia que sigue un tratamiento desde hace 6 meses con medicina ayurvédica alternativa con decenas de compuestos.

Se solicita la determinación de niveles de metales pesados en sangre, donde se revelan cifras elevadas de plomo (72 µg/dl). Tras la realización de frotis sanguíneo, se observa un punteado basófilo (Fig. 1) característico y que se suma a la alteración hepática, la anemia y el dolor abdominal. Es diagnosticada finalmente de saturnismo.

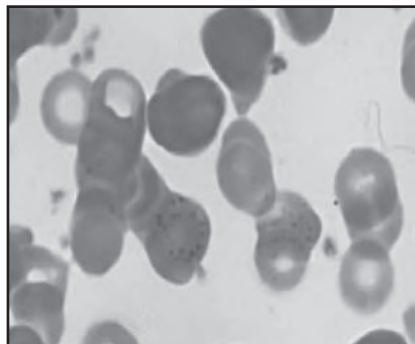


Figura 1.

Se insta a la paciente a que aporte la medicación que está tomando, siendo esta un complemento alimentario llamado "VATA VITWANSA" (Fig. 2), que se remite al Instituto de Toxicología del Hospital Central de la Defensa (Hospital Universitario Gómez-Ulla) para su análisis toxicológico. Se detectan concentraciones de Pb de hasta 19.240 µg por g de comprimido. Además, se le realiza un estudio mediante rayos X, siendo estos radiopacos (Fig. 3), por lo que finalmente se determina el consumo de dicho complemento alimentario como causa principal de la intoxicación por Pb, con una relación clasificada como definitiva según el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM⁴.

Tras los hallazgos encontrados, desde el Servicio de Medicina Interna contactan con el Servicio de Farmacia para valorar el tratamiento más apropiado y así se decide de manera conjunta iniciar tratamiento quelante intravenoso con EDTA cálcico disódico, debido a su rápida disponibilidad en el hospital y en base a los buenos resultados obtenidos en otros casos de saturnismo⁵.

La paciente recibe dos ciclos con EDTA cálcico disódico (30 mg/kg/día en perfusión continua de 24 horas durante cinco días), observándose una disminución de las cifras sanguíneas de plomo. Sin embargo, desarrolla una importante leucopenia asociada al uso del EDTA (según la base de datos *Lexicomp® Drug Information*), por lo que se decide interrumpir el tratamiento.

Tras consultar de nuevo el Servicio de Medicina Interna con el Servicio de Farmacia y hacer una revisión completa de la bibliografía disponible, como fichas técnicas, otros casos reportados, *Lexicomp® Drug Information* y



Figura 2.

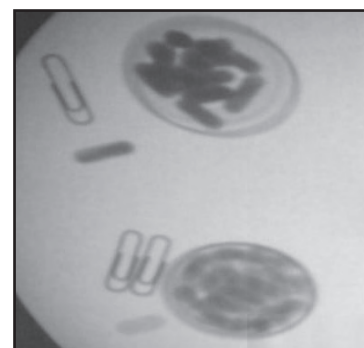


Figura 3.

Uptodate®, se descarta el uso de dimercaprol (igualmente tóxico a nivel medular que el EDTA cálcico disódico) y se decide iniciar tratamiento con dimercaptosuccímero (DMSA) al alta de la paciente. El Servicio de Farmacia realiza la tramitación del fármaco como medicamento extranjero. Debido a una interpretación errónea de la información, la paciente inicia el tratamiento con una pauta oral de 10 mg/kg cada 8 horas cinco días a la semana durante dos semanas, en lugar de la pauta correcta de 10 mg/kg cada 8 horas cinco días, seguido de 10 mg/kg cada 12 horas durante las 2 semanas siguientes.

Al finalizar el primer ciclo de tratamiento con DMSA se observa una disminución progresiva de las concentraciones de Pb en sangre. Sin embargo, al realizar un control a la semana siguiente de terminar el primer ciclo, se observa un aumento de Pb en sangre, por lo que se decide administrar un nuevo ciclo con DMSA.

En la actualidad, la paciente se encuentra recibiendo el quinto ciclo con DMSA y se le realizan controles rutinarios de los niveles plúmbicos. No presenta ninguna secuela neurológica y sus cifras de Pb en sangre disminuyen constantemente.

Discusión y aportación farmacéutica

El saturnismo es una intoxicación de difícil diagnóstico si se desconoce la fuente de exposición debido a su inespecífica sintomatología. El diagnóstico oportuno y la identificación de la fuente de exposición fueron críticos en la prevención de las consecuencias a largo plazo.

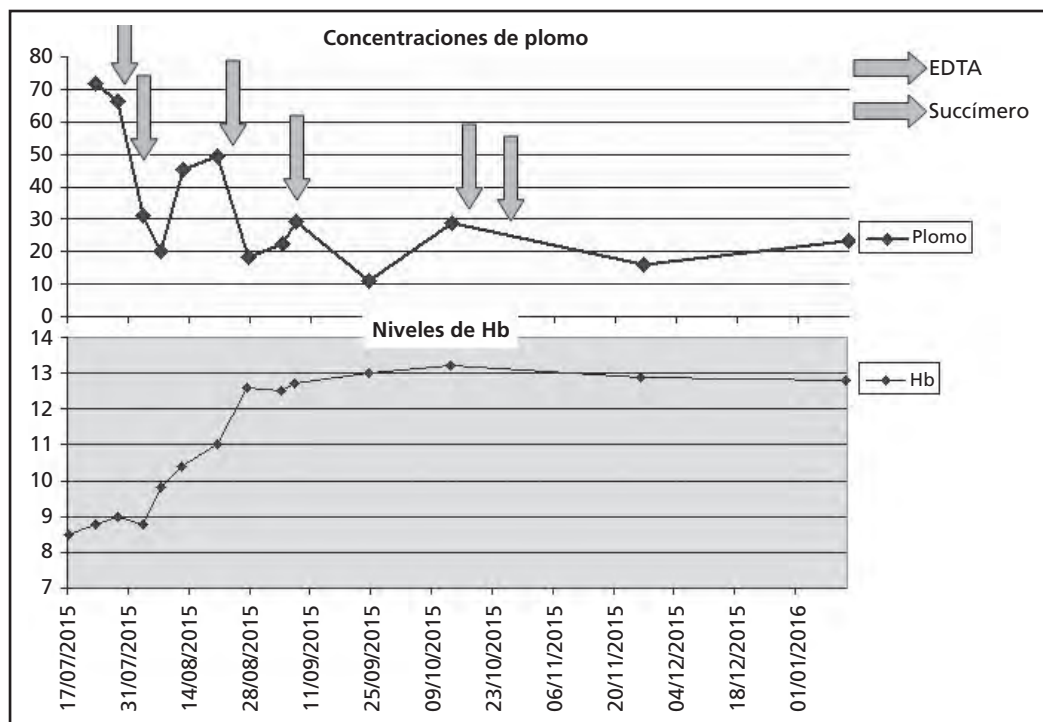
El tratamiento con EDTA cálcico disódico fue eficaz desde el inicio del tratamiento; sin embargo, la paciente

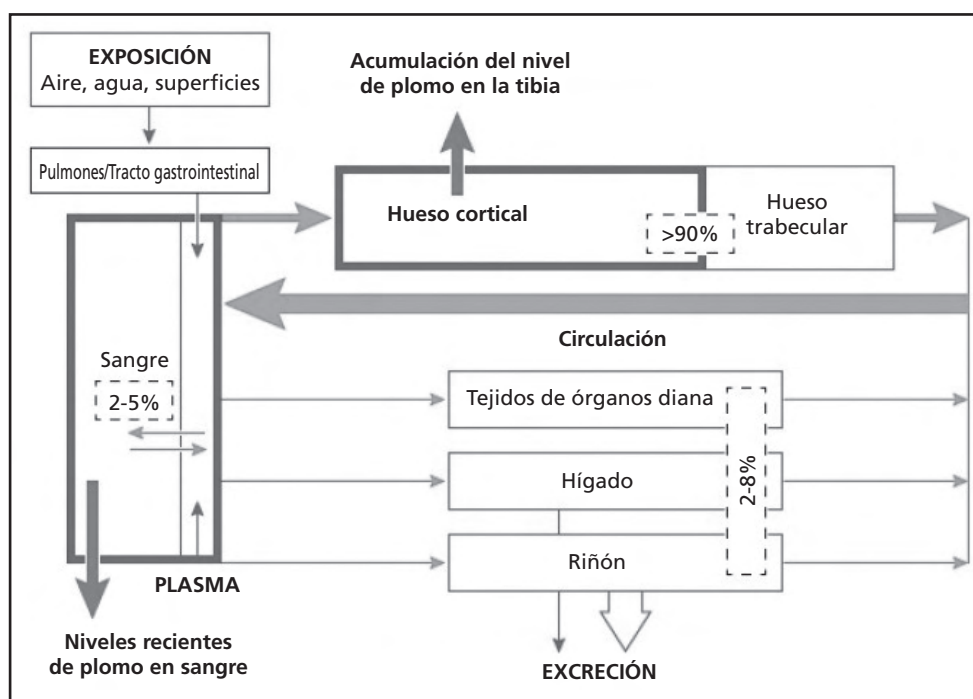
desarrolló una severa leucopenia. En general, los agentes quelantes producen una deficiencia de cobre que puede provocar, entre otros trastornos hematológicos, leucopenia. El cambio de tratamiento a DMSA se aconsejó en base a su menor riesgo de producir leucopenia, ya que "secuestra" escasamente el cobre, y a que su administración oral facilita el tratamiento desde casa.

Al finalizar el primer ciclo de tratamiento quelante la paciente presentó unas concentraciones casi indetectables de Pb y una estabilización de los niveles de Hb; sin embargo, tras una semana sin tratamiento, las cifras de Pb volvieron a aumentar. Estas fluctuaciones de Pb en sangre se asociaron principalmente a la liberación de este de su depósito óseo, ya que la paciente aseguraba que había dejado de tomar el complemento alimentario que provocó su intoxicación.

El Pb, una vez en el organismo, circula por la sangre unido a eritrocitos (95%), se distribuye a los tejidos blandos como hígado, riñón, médula ósea y sistema nervioso y, finalmente, se acumula en hueso, donde es inerte y poco tóxico. Aquí tiene una vida media de décadas y contiene el 95% del Pb del cuerpo. Este es liberado del hueso en ciclos de recambio como hipertiroidismo, menopausia, embarazo y lactancia, lo que da lugar a fluctuaciones de sus concentraciones sanguíneas sin que exista una aportación externa.

En el primer ciclo con DMSA, que se dispensó como paciente externo, se le dio la información necesaria sobre posibles reacciones adversas que podría tener el tratamiento y se le explicó la pauta posológica que debía seguir. Al parecer esto no fue suficiente, ya que en lugar de tomar su tratamiento cada 8 horas durante los cinco primeros días





y luego cambiar la pauta a cada 12 horas durante dos semanas, la paciente tomó su dosis cada 8 horas durante las dos semanas, sin cambiar a la pauta de 12 horas. Aunque en este caso no tuvo repercusiones clínicas, esto hace evidente que se deben reforzar las estrategias de información al paciente tanto de forma verbal como por escrito, para evitar interpretaciones erróneas de las posologías.

Desde hace años se vienen comunicando casos de saturnismo asociados a la medicación ayurvédica⁵; sin embargo, en España aún no se han puesto en marcha las medidas necesarias que aseguren la calidad de estos productos y que ayuden a minimizar el incremento de casos con graves consecuencias para la salud. La infinidad de plantas y productos naturales disponibles y la facilidad que hay para adquirirlos, tanto en simples herbolarios como por internet, hace necesario que se establezca un adecuado control y una regulación estricta sobre estos “medicamentos alternativos”.

Otro aspecto importante es que estos productos suelen proceder de países extranjeros y los prospectos están escritos en otros idiomas que dificultan a los pacientes su comprensión y entendimiento. Así, sería imprescindible que en los herbolarios, Internet y otros establecimientos donde se pueden adquirir este tipo de productos naturales, se informara adicionalmente a los pacientes sobre los posibles beneficios y riesgos, frecuentemente obviados, de los mismos.

Desde el Servicio de Farmacia se procedió a la notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia y a la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios del caso de intoxicación. Además, se animó a la paciente a denunciar formalmente la conducta del “curan-

dero” que le facilitó los “medicamentos” sin informar de los posibles riesgos que estos compuestos suponen para la salud. Actualmente se encuentra pendiente de juicio.

Son relativamente pocos los profesionales de la salud que están familiarizados con las medicinas tradicionales, y la mayoría de los pacientes no son conscientes de los contenidos de los medicamentos a base de hierbas, así como de las posibles consecuencias del consumo de estos agentes. Dado que los pacientes a menudo no hablan del uso de los medicamentos tradicionales a base de hierbas o suplementos, es responsabilidad del farmacéutico y del médico realizar una historia detallada de los medicamentos, los complementos alimentarios u otros productos que toma el paciente. Aumentar la conciencia pública sobre los efectos perjudiciales de los suplementos de hierbas aparentemente inoocuos es esencial para la prevención de la intoxicación por metales pesados.

Referencias

- Gunturu KS, Nagarajan P, McPhedran P, Goodman TR, Hodsdon ME, Strout MP. Ayurvedic herbal medicine and lead poisoning. *J Hematol Oncol.* 2011; 4:51.
- Saper RB. Lead, Mercury, and Arsenic in US- and Indian-Manufactured Ayurvedic Medicines Sold via the Internet. *JAMA.* 2008; 300(8): 915.
- Servimedia. 2013. “El plomo mata a 143.000 personas cada año” [en línea]. Disponible en la Web: <http://www.servimedia.es/noticias/detalle.aspx?s=23&n=324429>
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239-45.
- Fernández S, Pollio G-A, Domínguez V, Nogué S, Torra M, Cardellach F. Brote de saturnismo asociado a un tratamiento basado en la medicina ayurvédica. *Med Clíin.* 2015; 144(4): 166-9.

Complicaciones asociadas con medicamentos en un postoperatorio tórpido de trasplante hepático

Cristina González-Anleo López¹, María Teresa Rodríguez Jato², Sara Blanco Dorado², Enrique José Bandin Vilar² y María Jesús Lamas Díaz²

¹Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. ²Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, A Coruña. España.

Introducción

El trasplante hepático es un procedimiento de gran complejidad. A pesar de los continuos e importantes avances en las técnicas quirúrgicas anestésicas y en los recursos farmacológicos, la morbimortalidad en el postoperatorio temprano (primer mes tras el trasplante) continúa siendo un problema importante. Las complicaciones médicas más frecuentes en el periodo postoperatorio precoz engloban las pulmonares, renales, cardiovasculares, neurológicas, infecciosas y hepáticas, relacionadas con el aloinjerto. Se podrían añadir, además, complicaciones relacionadas con fármacos como inmunosupresores, antibióticos, antivirales, antifúngicos. Reconocer, diagnosticar de forma precoz y tratar adecuadamente estas complicaciones es un aspecto fundamental que permite en ocasiones salvar la vida del paciente.

Presentamos el caso de un paciente en el postoperatorio inmediato de un trasplante hepático con numerosas complicaciones en relación a su farmacoterapia. Desarrolla una reacción adversa muy grave y rara a micafungina, una anemia hemolítica que representa el primer caso descrito en la población caucásica. Además, presenta neurotoxicidad con estatus convulsivo, presuntamente relacionado con tacrolimus, y complicaciones infecciosas. El fármaco, integrado en el equipo multidisciplinar con presencia diaria en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), es clave en la optimización de la efectividad y seguridad del tratamiento.

Descripción del caso

Mujer de 61 años sin alergias medicamentosas conocidas. Entre los antecedentes destaca una cirrosis hepática descompensada secundaria a infección por el VHC genotipo 3, resistente al tratamiento con PEG-interferón + ribavirina.

Presenta una respuesta viral sostenida tras el tratamiento con sofosbuvir, daclatasvir y ribavirina.

Indicación de trasplante hepático: cirrosis por VHC descompensada y hepatocarcinoma. Situación clínica previa al trasplante: Child-Pugh B9, MELD score 16, MELD-Na 37, sin datos de encefalopatía ni varices esofágicas, función renal normal.

Enfermedad actual

Paciente que ingresa en UCI en el postoperatorio inmediato de trasplante hepático ortotópico. Recibe tratamiento inmunosupresor y profilaxis antibiótica según protocolo del centro (ver posologías en tabla), con buena función del injerto y evolución favorable.

El día 5 postrasplante presenta un episodio de hemorragia pulmonar aislado y de causa desconocida. Ante la sospecha de infección respiratoria, se amplía el espectro antibiótico, añadiendo, entre otros fármacos, micafungina, que tras una única dosis de 100 mg, es sustituida por caspofungina, sin ninguna razón que justifique el cambio, a preferencia del hepatólogo. Todas las muestras extraídas para cultivo resultan negativas, por lo que tras completar 10 días de tratamiento, y sin evidencia de infección activa, se decide suspender la antibioterapia.

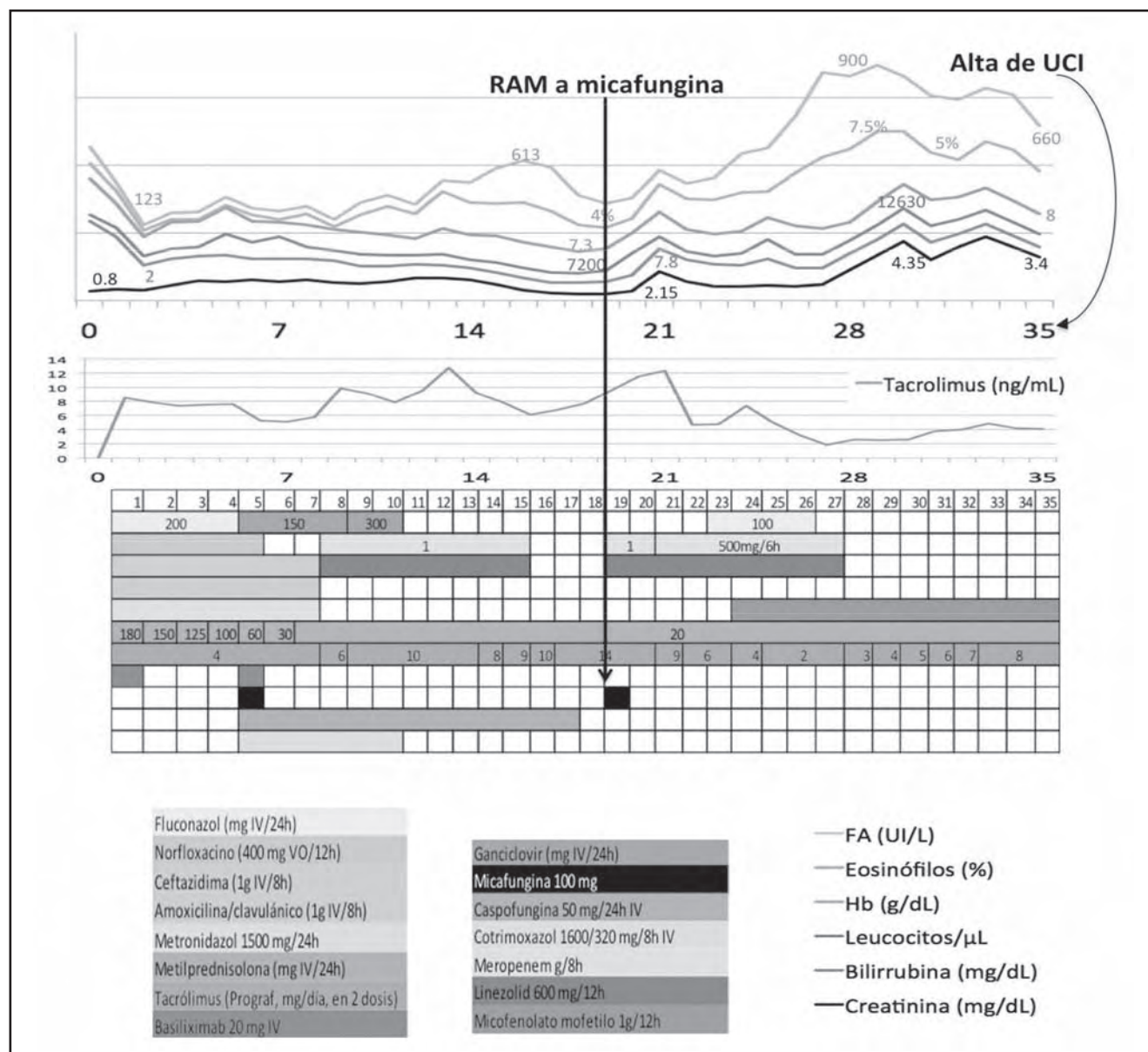
El día **19 postrasplante**, ante los signos sugestivos de infección y el empeoramiento radiológico, se reintroducen meropenem, linezolid y micafungina. Tras el comienzo de la infusión de **micafungina**, tiene lugar un cuadro de **bradicardia e hipotensión extremas y exantema generalizado**, deteniéndose su administración y administrándose corticoides y noradrenalina. Se registra una caída de hemoglobina y hematocrito, sin evidencia de foco de sangrado activo, hemoglobinuria, hemólisis y fallo renal, que requiere la introducción de técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR).

El Servicio de Hematología realiza una prueba de antiglobulina indirecta (PAI) que resulta positiva, en la que el suero del paciente hemoliza la muestra solo en presencia de micafungina y no se produce hemólisis en presencia de caspofungina ni en los controles con suero de un donante sano, lo que confirma la hemólisis intravascular mediada por inmunocomplejos por micafungina.

Además, teniendo en cuenta la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos, se reduce la dosis de tacrolimus y se complementa la inmunosupresión con micofenolato mofetilo, basiliximab y corticoides. Ello permite una recuperación progresiva de la diuresis, pudiéndose retirar la TCRR.

Dado que la paciente se encuentra consciente, orientada, colaboradora, afebril y estable, se decide su traslado a la planta de hospitalización en el **día 36 postrasplante**.

El **día 42 postrasplante** reingresa en la UCI tras presentar un **estatus convulsivo** focal, secundariamente generalizado, con disminución del nivel de conciencia. A su llegada, se administran diversos anticomiciales (clo-

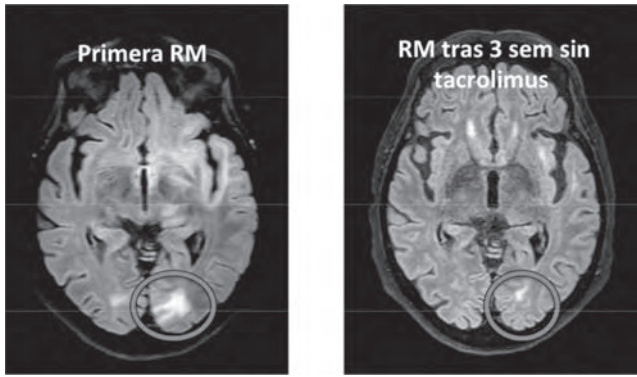


Evolución de parámetros analíticos, niveles de tacrolimus y dosis de antibióticos e inmunosupresores hasta el día 36 postrasplante (traslado de UCI a planta).

nazepam, ácido valproico y midazolam), manteniéndose el estatus bioeléctrico en electroencefalograma (EEG), que requiere sedación con propofol e inicio de tiopental en perfusión continua. Para filiar el origen del cuadro se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) que muestra imágenes de hiperseñal a nivel del sistema límbico y cortical, cuyo diagnóstico diferencial es amplio, incluyendo neurotoxicidad por tacrolimus, que se mantiene como principal hipótesis diagnóstica. Se suspende el tratamiento, sustituyéndose inicialmente por ciclosporina, que ante la ausencia de mejoría de la clínica neurológica se cambia por everolimus. El farmacéutico informa al personal de enfermería de la administración de everolimus por sonda nasogástrica (SNG). Tras 4 días en coma barbitúrico y desaparición del estatus, se suspen-

de el tiopental y se introduce fenobarbital, recuperando progresivamente el nivel de conciencia. Se repite la RMN el **día 58 postrasplante** (16 días tras la aparición del estatus), que muestra una **significativa reducción de las lesiones**, contribuyendo a afianzar la sospecha de iatrogenia.

En este segundo ingreso en UCI presenta una infección urinaria por *Enterobacter cloacae* y traqueo-bronquitis purulenta por *Proteus mirabilis* tratadas con linezolid y piperacilina-tazobactam, respectivamente, según antibiograma. Además se aísla *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en urocultivo, que se decide tratar inicialmente con carbapenem. Informamos de la interacción meropenem-valproico, por lo que se propone y acepta el cam-

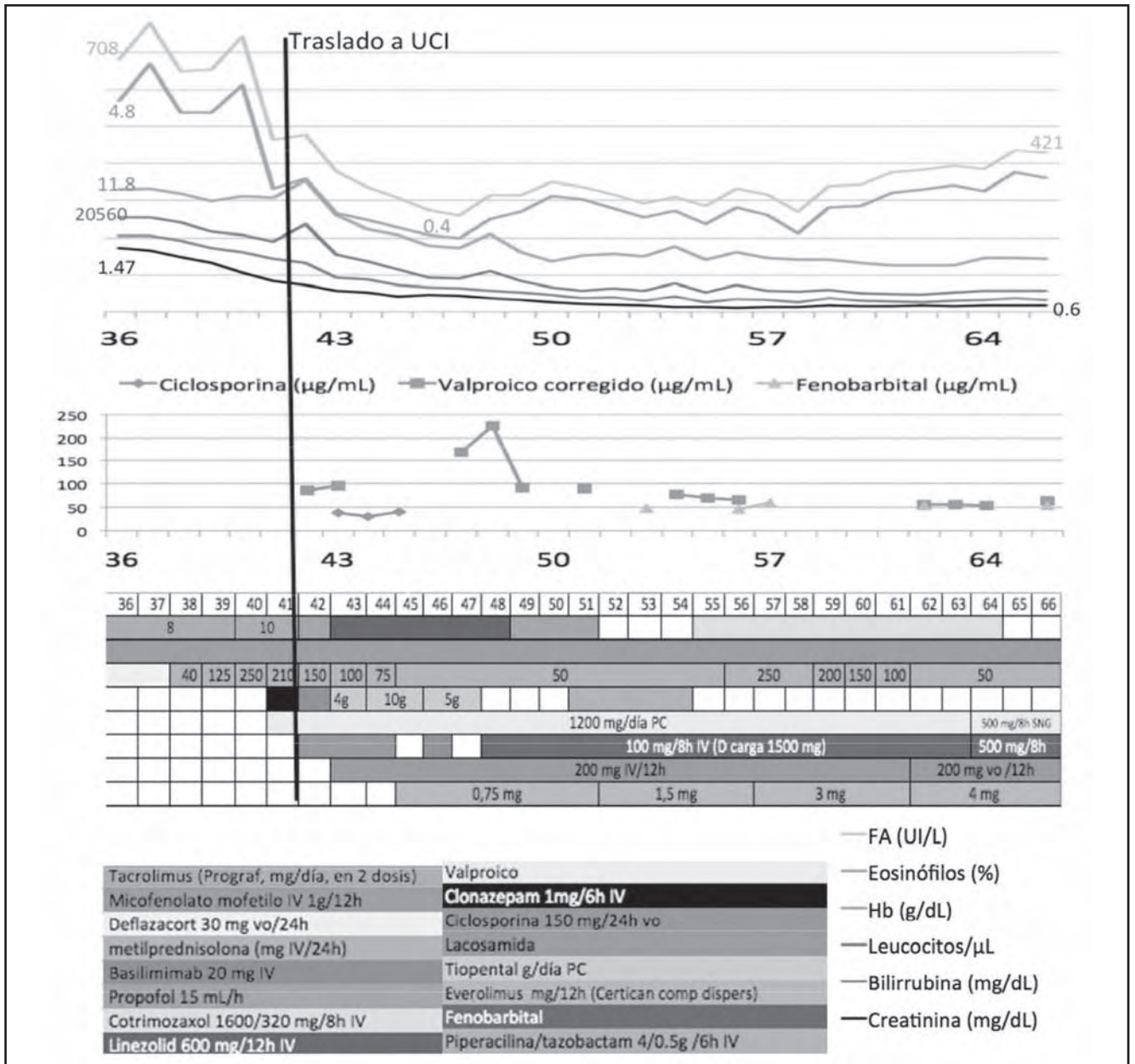


En las imágenes se puede observar una reducción de las lesiones (zonas blancas brillantes).

bio de antibiótico por cotrimoxazol según antibiograma, con buena evolución clínica.

En cuanto a la función del injerto, la paciente presenta datos compatibles con rechazo. Los niveles de everolimus se mantienen permanentemente por debajo del intervalo terapéutico (siempre inferiores a 1 µg/mL). El fármaco informa de la interacción everolimus-fenobarbital, por lo que se decide incrementar la dosis. Dada la buena evolución, en el **día 67 postrasplante**, se decide de nuevo el **traslado a planta**.

En el día +80 postrasplante se detecta una nueva línea de prescripción de micafungina, además de meropenem (continuaba en este momento con valproico). Gracias a la pronta actuación farmacéutica no llegan a



Evolución de parámetros analíticos, niveles de anticomiciales y dosis de antibióticos e inmunosupresores hasta el día 66 postrasplante.

administrarse los fármacos y se sustituyen por piperacilina-tazobactam y fluconazol.

Discusión y aportación farmacéutica

Postoperatorio de trasplante hepático con evolución tórpida que presenta las siguientes complicaciones: extrahepáticas (anemia hemolítica intravascular por micafungina, probable leucoencefalopatía posterior reversible relacionada con tacrolimus e infecciones) y relacionadas con el injerto hepático (rechazo celular agudo).

El farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar aborda los siguientes problemas: interacciones, administración y optimización de la administración de inmunosupresores por sonda nasogástrica, detección y comunicación de reacciones adversas a medicamentos:

1. *Anemia hemolítica intravascular por micafungina*: la ficha técnica de Mycamine® recoge la anemia hemolítica como una reacción adversa rara (frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). En este caso el Servicio de Banco de Sangre alerta de la presencia de hemólisis, se realiza una búsqueda bibliográfica y, debido a la secuencia temporal, se relaciona con la administración de micafungina. Con el objetivo de filiar la causa de la hemólisis el banco de sangre realiza una PAI. Para ello se prepararon las muestras según los pocos datos publicados en la bibliografía. Inicialmente, la prueba no fue concluyente (aparición de hemólisis en la muestra del paciente y en los controles), ya que se realizó la PAI con una concentración de micafungina muy superior a la concentración terapéutica (50 mg/ml en lugar de 50 mcg/ml). Revisamos la farmacocinética de micafungina (concentraciones plasmáticas máximas del orden de 10 mcg/ml) y los artículos publicados y se detecta una errata en uno de los artículos. Se repitió la prueba con la concentración recomendada por el farmacéutico que, finalmente, resultó positiva para micafungina y negativa para caspofungina y los controles, confirmando una hemólisis intravascular mediada por inmunocomplejos.

Comunicamos la reacción adversa a través del formulario electrónico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano.

El farmacéutico interviene para que se proceda al registro de la alergia a micafungina en la historia clínica electrónica en el lugar reservado para ello, en la sección de "Alergias y reacciones adversas".

Un mes después de la resolución del cuadro, en la planta de hospitalización se intensifica el tratamiento antifúngico y se pauta de nuevo micafungina. El farmacéutico interviene evitando la administración por parte de enfermería e informa al médico, que suspende el tratamiento.

2. *Probable leucoencefalopatía posterior reversible relacionada con tacrolimus*: las complicaciones neurológicas son una causa frecuente de morbimortalidad en

los pacientes sometidos a trasplante hepático. El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor que ha demostrado su eficacia en la prevención del rechazo agudo en el trasplante de órgano sólido; sin embargo, la neuro y nefrotoxicidad son sus principales efectos adversos. La leucoencefalopatía posterior reversible es una de las formas más graves de neurotoxicidad (alteración del estado mental, cefalea, déficits neurológicos focales, trastornos visuales y convulsiones), que puede ser reversible reduciendo la dosis o suspendiendo el tratamiento. Se comunica la reacción adversa a través del formulario electrónico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano.

3. *Administración de micofenolato mofetilo*: después de la aparición del estatus convulsivo, la paciente requiere intubación orotraqueal, por lo que se coloca una sonda nasogástrica. Inicialmente se pauta micofenolato mofetilo por SNG, pero por recomendación farmacéutica se cambia a la vía intravenosa para evitar problemas relacionados con la absorción. Las mezclas intravenosas de micofenolato mofetilo se preparan en el Servicio de Farmacia en cabina de flujo laminar vertical, por ser considerado un fármaco biopeligroso por el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) del Departamento de Salud de Estados Unidos.

4. *Interacciones entre anticomiciales y antiinfecciosos*: el paciente presenta una infección urinaria por *E. coli* productor de BLEE. En este caso, el tratamiento de elección es un carbapenem; se prescribe tratamiento con meropenem. El farmacéutico informa de la interacción meropenem-ácido valproico (día 55: la paciente con tratamiento anticomial no lograba las tasas de supresión deseadas en el EEG). La interacción entre el carbapenem y el ácido valproico es conocida mediante estudios publicados, casos notificados y la información procedente de un estudio en voluntarios sanos (no publicado). Se ha comunicado una reducción del 60-100% en los niveles plasmáticos de valproato en un periodo de dos días, por lo que su efecto terapéutico puede verse reducido, considerándose una interacción clínicamente relevante.

Desde un punto de vista farmacocinético, la interacción es muy compleja y no se conoce con certeza su mecanismo, ya que parece que intervienen numerosos factores que disminuyen las concentraciones del antiepiléptico: disminución en la absorción del valproato, disminución de su reciclado enterohepático, cambio en su volumen de distribución disminuyendo la proporción de fármaco libre y aumento en su glucuronidación. Dada la magnitud de la reducción de los niveles plasmáticos y el tiempo reducido en el que parece producirse esta disminución, la monitorización de los niveles plasmáticos o los ajustes de dosis no se consideran de utilidad para manejar adecuadamente esta interacción.

Se propone como alternativa cotrimoxazol, que sin presentar interacciones farmacológicas supone una correcta cobertura antibiótica. Se acepta el cambio y se completan 10 días de tratamiento, con curación clínica y microbiológica de la infección.

5. *Interacciones entre inmunosupresores y anticomiciales*: everolimus se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP3A4 y es un sustrato de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína P. Por lo tanto, su absorción y eliminación puede estar influenciada por fármacos que afectan al CYP3A4 y/o glicoproteína P. El fenobarbital, que es un potente inductor enzimático, disminuye la exposición a everolimus por los dos mecanismos. Se advierte desde la instauración del tratamiento, pero debido a la limitación de uso de los anticalcineurínicos, se valora el balance beneficio-riesgo y se decide administrar ambos fármacos. La ficha técnica del everolimus recoge que la C_{max} y el AUC se reducen en un 60% y un 16% cuando se administra con una comida rica en grasas. Para minimizar la variabilidad, la ficha técnica recomienda tomar Certican®, con o sin alimentos, pero siempre del mismo modo. El farmacéutico recomienda administrar everolimus separadamente de la nutrición enteral para optimizar la absorción y monitorizar estrechamente los resultados de laboratorio de los niveles sanguíneos del everolimus para evitar un repunte de sus valores en las reducciones de dosis del fenobarbital.
6. *Administración de everolimus*: everolimus solo está disponible en forma farmacéutica oral y, ya que el paciente está intubado y es portador de SNG, se administra la dosis en forma de comprimidos dispersables (solo disponibles en dosis de 0,25 mg y 0,1 mg). Se recuerda a enfermería la técnica más adecuada de dispersión de comprimidos (usando una jeringa) y se deja información por escrito recomendando medidas de protección personal, ya que el everolimus está con-

siderado un fármaco biopeligroso por el NIOSH. Debido a la interacción con el fenobarbital, se incrementa la dosis de everolimus hasta 6 mg cada 12 horas, lo que supone la administración de 48 comprimidos dispersables diarios de Certican® 0,25 mg. El farmacéutico comprueba la correcta dispersión de un número tan alto de comprimidos y revisa diariamente la correcta administración por parte de enfermería que, al tener que administrar dosis tan elevadas, con frecuencia utilizaba la presentación de Certican® 1 mg, que no son comprimidos dispersables y no es la forma farmacéutica adecuada para administración por SNG. En conclusión, se ha informado acerca de las vías de administración e interacciones, se ha participado en la filiación de una reacción adversa muy grave y extremadamente infrecuente, se ha evitado una peligrosa segunda reexposición a ese fármaco y se ha colaborado diariamente con el equipo médico en la evaluación y búsqueda de alternativas terapéuticas seguras y efectivas, que con una alta probabilidad, han contribuido a la progresiva mejoría del paciente.

Referencias

1. Fichas técnicas. Centro de Información de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
2. Yoshizawa S *et al.* Micafungin-induced hemolysis attack due to drug-dependent antibody persisting for more than 6 weeks. *Leuk Res.* 2010 Feb; 34(2): e60-1.
3. Díaz Pallarés *et al.* Análisis de la interacción ácido valproico-mepopenem en pacientes hospitalizados. *Neurología.* 2012; 27(1): 34-38.
4. Alerta de la AGEMED [consultado 24/04/2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2010/enero/docs/informe-mensual_enero-2010.pdf.
5. Qisi Wu *et al.* Tacrolimus-Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Solid Organ Transplantation. *Eur Neurol* 2010; 64: 169-177.