

OEFIL

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 26 - N° 2 - 2016

Editorial

Atención integral al paciente crónico en el siglo XXI
MARTÍNEZ SESMERO JM 83

Originales

Aplicación de Lean Seis Sigma en la mejora de la calidad del proceso de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos
MORO-AGUD M, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ MA, MORENO-RAMOS F, JIMÉNEZ-NÁCHER I, DE SEBASTIÁN-RUEDA M, HERRERO-AMBROSIO A..... 87

Análisis modal de fallos y sus efectos aplicado a la elaboración de fórmulas magistrales
GALVÁN-BANQUERI M, SANTOS-RUBIO MD, ESPEJO-GUTIÉRREZ DE TENA E, ESPINOSA-BOSCH M, VEGA-COCA MD, ALFARO-LARA ER 95

Evaluation of the efficiency of an automated dispensing cabinet (ADC) in a ward of internal medicine
MONZÓN MORENO A, MERINO BOHÓRQUEZ V, VILLALBA MORENO A 103

Implantación de un modelo estandarizado de carros de medicación de anestesia
COLÓN LÓPEZ DE DICASTILLO A, GÓMEZ GÓMEZ D, GIMÉNEZ PODERÓS T, VILLANUEVA EGUARAS MA, CRESPO HIDALGO M, VALERO DOMÍNGUEZ M 111

Interacciones farmacológicas y recomendaciones terapéuticas en pacientes tratados con abiraterona
CARO-TELLER JM, CORTIJO-CASCAJARES S, ESCRIBANO-VALENCIANO I, CAMPO-ANGORA M, FERRARI-PIQUERO JM 117

Monitorización de la función renal y hepática en pacientes tratados con dronedarona
ALONSO HERREROS JM, ESCUDERO GALINDO DM, BERNAL MONTAÑES JM 123

Estudio de utilización de linezolid y daptomicina
FERNÁNDEZ LISÓN LC, PÉREZ PUENTE P, MARTÍN RUIZ C 127

Caso Clínico

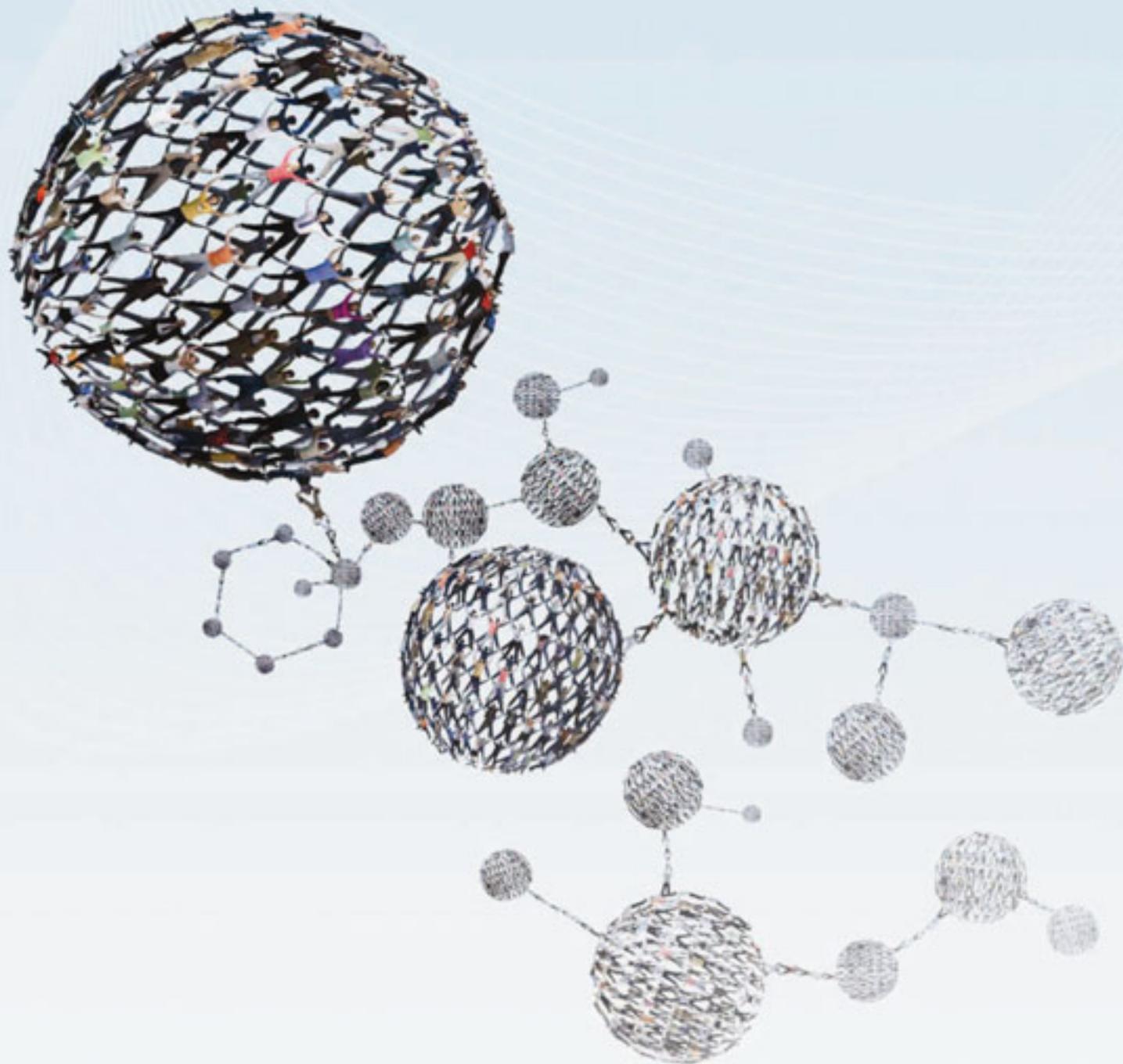
Toxicidad pulmonar tras tratamiento con metotrexato en artritis psoriásica, a propósito de un caso
BARRAL JUEZ I, PÉREZ FERNÁNDEZ N, LOMBERA SÁEZ L, SALEGI ÉTXEBESTE I 131

Cartas al Director

Medicamentos, promoción de las indicaciones *off-label*
LÓPEZ TRICAS JM, ÁLVAREZ DE TOLEDO BAYARTE A 135

Uso profilático de omeprazol: ¿cuál es el riesgo/beneficio?
RODRIGUES ABJAUDE SA, DE CARVALHO MASTROIANNI P 142

Sostenibilidad en salud en las farmacias comunitarias
ÁLVAREZ-RISCO A, DEL AGUILA-ARCENTALES S 147



El compromiso de Pfizer es poner a disposición de los pacientes y los profesionales sanitarios, medicamentos innovadores de la manera más rápida, segura y eficaz, para que nuestras vidas sean más sanas, largas y de mayor calidad. Tomamos la responsabilidad de descubrir, desarrollar y fabricar medicamentos para paliar el dolor, erradicar las enfermedades y satisfacer necesidades médicas no cubiertas.

facebook

[facebook/spain.pfizer](https://www.facebook.com/pfizer/spain)

twitter

[twitter/pfizer_spain](https://twitter.com/pfizer_spain)

You Tube

[youtube/user/pfizerspain](https://www.youtube.com/user/pfizerspain)



www.pfizer.es



Trabajando juntos por un mundo más sano

Director

Dr. Enrique Soler Company

Hospital Arnau de Vilanova. Universidad de Valencia.
Valencia (España)
director@revistadelaofil.org

Comité Editorial

Raymundo Escutia Gutiérrez

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de
Salud Jalisco/Universidad de Guadalajara (México)

Mariano Madurga Sanz

Agencia Española de Medicamentos y Productos
Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales
e Igualdad. Madrid (España)

José Luis Marco Garbayo

Hospital Francisc de Borja. Gandia. Valencia (España)

Diana González Bermejo

Agencia Española de Medicamentos y Productos
Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales
e Igualdad. Madrid (España)

Elisa Rabito de Pino

Hospital Dr. Emilio Cubas IPS. Asunción (Paraguay)

Redactora Jefe

Cristina Sangrador Pelluz

Comité de Redacción

José M^a Alonso Herreros

Ana Álvarez Díaz

Miguel Ángel Calleja Hernández

Sara Cobo Sacristán

Xochitl Cortez-Gonzalez

Carlos Crespo Diz

Ismael Escobar Rodríguez

José Espejo Guerrero

Raul Ferrando Piqueres

Sergio García Muñoz

Pilar Gomis Muñoz

Ana Herranz Alonso

Anne Marie Liere de Godoy

Diego Marro Ramón

Patricia Mastroianni

Javier Merino Alonso

Jean Mesa

Andrés Navarro Ruiz

Fabián Alfredo Pardon

Juan Carlos Pérez Pons

Secretaría de Redacción

Alvaro Medina Guerrero

Comité Asesor Científico

Benito del Castillo García

Catalina Domecq Jeldres

Borja García de Bikuña

Alberto Herreros de Tejada

José López Guzmán

Manuel Machuca González

Eduardo L. Mariño Hernández

José Luis Poveda Andrés

Joaquín Ronda Beltrán

Carmen Sandoval Moraga

Director de Comunicación

Íñigo Soler Montaner

comunicacion@revistadelaofil.org

Incluida en: Bibliothekssystem Universität Hamburg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZHdK Medien- und Informationszentrum, Ochanomizu University Online Public Access Catalog, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Siic Salud, Universia Biblioteca de Recursos, University Library of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus Universiteitsbibliotheek

Redacción y edición

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Avda. Reina Victoria, 47 (6º D)

28003 Madrid (España)

Tel: +34 915 538 297

correo@ibanezplaza.com

www.ibanezplaza.com

Impresión

Gráficas 82, S.L.

Depósito Legal: M-3645-2013

ISSN: 1131-9429

Envío de originales

publicacion@revistadelaofil.org

Suscripción y pedidos

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Precios: Suscripción anual 100 € (135 \$USA)

Número suelto 30 € (40 \$USA)

ofil@ibanezplaza.com

Normas de publicación:

<http://www.revistadelaofil.org/normas/>

© Revista de la OFIL

La Dirección de la Revista de la OFIL no coincide necesariamente ni es responsable de las opiniones vertidas por sus colaboradores.

Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL)



La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el

progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los "currícula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva de la OFIL

Presidente

José Luis Marco Garbayo (ES)
presidente@ofil-internacional.org

Vicepresidenta

Estela Sarries (UY)
vicepresidente@ofil-internacional.org

Secretaria

Ana Catalina Venegas Campo (CR)
secretario@ofil-internacional.org

Tesorera

Elisa Rabito de Pino (PA)
tesorero@ofil-internacional.org

Vocal 1

Mario Borges Rosa (BR)
brasil@ofil-internacional.org

Vocal 2

Laura Beatriz Davide (AR)
argentina@ofil-internacional.org

Presidente anterior

Mariano Madurga (ES)

Expresidentes de la OFIL

† Juan Robayo (Fundador de OFIL) Colombia/EE.UU.

| | |
|--|-------------|
| José Aleixo Prates e Silva (1984-1986) | Brasil |
| Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988) | España |
| Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990) | Puerto Rico |
| Antonio Ñesta García (1990-1992) | España |
| Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994) | Chile |
| Ana María Menéndez (1994-1996) | Argentina |
| Alberto Herreros de Tejada (1996-1998) | España |
| † Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000) | México |
| Zully Moreno de Landivar (2000-2002) | Bolivia |
| Yaritza Castillo (2002-2003) | Venezuela |
| Martha Nelly Cascavita (2003-2006) | Colombia |
| Joaquín Ochoa Valle (2006-2008) | Honduras |
| Carmen Sandoval Moraga (2008-2010) | Chile |
| Manuel Machuca González (2010-2012) | España |
| Maria Elisa Rabito de Pino (2012-2014) | Paraguay |
| Mariano Madurga (2014-2016) | España |

Argentina

Laura Davide
argentina@ofil-internacional.org

Bolivia

Liliana Ivone Velasco Narváez
bolivia@ofil-internacional.org

Brasil

Divaldo Lyra Junior
brasil@ofil-internacional.org

Chile

M^a Elena Sepúlveda
chile@ofil-internacional.org

Colombia

Jorge León Salcedo
colombia@ofil-internacional.org

Costa Rica

Mario Acosta González
costarica@ofil-internacional.org

Cuba

Zeina Mirella Bárzaga Arencibia
cuba@ofil-internacional.org

Ecuador

Marco Antonio Dehesa Gómez
ecuador@ofil-internacional.org

Delegados de la OFIL

El Salvador

Wendi Osorio
elsalvador@ofil-internacional.org

España

José Luis Marco Garbayo
espana@ofil-internacional.org

Guatemala

Eleonora Gaitán
guatemala@ofil-internacional.org

Honduras

Leonardo A. Sánchez Núñez
honduras@ofil-internacional.org

México

M^a Guadalupe Juárez Coiffier
mexico@ofil-internacional.org

Nicaragua

Roger González González
nicaragua@ofil-internacional.org

Panamá

Leida Barrios
panama@ofil-internacional.org

Paraguay

Gladys Mabel Maidana
paraguay@ofil-internacional.org

Perú

Moisés Eliseo Mendocilla Risco
peru@ofil-internacional.org

Portugal

Ana Gusmao
portugal@ofil-internacional.org

Puerto Rico

Wanda T Maldonado
puertorico@ofil-internacional.org

República Dominicana

Ana Isabel Herrera
r.dominicana@ofil-internacional.org

Uruguay

Estela Sarries
uruguay@ofil-internacional.org

Venezuela

Rafael Amaro
venezuela@ofil-internacional.org

Coordinador de la Web-OFIL

Raymundo Escutia Gutiérrez
CoordinacionWeb@ofil-internacional.org



Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo .

La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.

Ferinject permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro. ¹⁻³

 Vifor Pharma



(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ferinject: Ficha técnica de Ferinject. Última actualización: Octubre 2013 2. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53 3. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Ficha técnica o resumen de las características del producto

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject® 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Un ml de solución contiene hasta 5,5 mg [0,24 mmol] de sodio, ver sección 4.4. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. **4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject®. Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgen efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Ferinject® sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación: **Paso 1: Determinación del hierro necesario.** Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject® se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina [Hb] del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro:

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

| Hb | | Peso corporal del paciente | | |
|---------|-----------|----------------------------|-----------------|-------------|
| g/dl | mmol/l | Menos de 35 kg | 35 kg a < 70 kg | 70 kg o más |
| < 10 | < 6,2 | 500 mg | 1.500 mg | 2.000 mg |
| 10 a 14 | 6,2 a 8,7 | 500 mg | 1.000 mg | 1.500 mg |
| > 14 | > 8,7 | 500 mg | 500 mg | 500 mg |

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establecen en la sección 4.1. **Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máximas individual(es) de hierro.** Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Ferinject® no debe superar: • 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa). • 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject® es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). **Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.** El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject®, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior. (Ver sección 5.1). **Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.** No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis (ver también la sección 4.4). **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Ferinject® solo debe administrarse por vía intravenosa: • mediante inyección o; • mediante perfusión o; • durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject® no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa.** Ferinject® puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject®

| Volumen de Ferinject® necesario | Dosis de hierro equivalente | Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración |
|---------------------------------|-----------------------------|---|
| 2 a 4 ml | 100 a 200 mg | No existe tiempo mínimo prescrito |
| >4 a 10 ml | >200 a 500 mg | 100 mg de hierro/min |
| >10 a 20 ml | >500 a 1.000 mg | 15 minutos |

Perfusión intravenosa. Ferinject® puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject® solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica).

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

| Volumen de Ferinject® necesario | Dosis de hierro equivalente | Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V | Tiempo mínimo de administración |
|---------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|
| 2 a 4 ml | 100 a 200 mg | 50 ml | - |
| >4 a 10 ml | >200 a 500 mg | 100 ml | 6 minutos |
| >10 a 20 ml | >500 a 1.000 mg | 250 ml | 15 minutos |

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: • hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject® o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica. • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Reacciones de hipersensibilidad. Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá dispense de un dispositivo para la reanimación cardiopulmonar y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. **Insuficiencia hepática o renal.** A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda [PCT]. Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Infección.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eczema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject®, el derrame paravenoso de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject®. **Excipientes.** Un ml de Ferinject® sin diluir contiene hasta 5,5 mg [0,24 mmol] de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject®. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No existen ensayos adecuados y bien controlados de Ferinject en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject® debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el trasvase de hierro de Ferinject® a la leche materna fue insignificante [≤ 1%]. En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject® en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject® afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 6.755 pacientes recibieron Ferinject, así como inyecciones notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,1% de los pacientes), seguida por cefalea, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección notificadas como frecuentes en la Tabla 3 se componen de varias RFA comunicadas de forma individual con una frecuencia de poco frecuente o rara. Puede producirse hipofosfatemia (frecuente). En los ensayos clínicos, los valores mínimos se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Ferinject®. Los valores habían vuelto a los del rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilácticas con una frecuencia de raras.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

| Clasificación de sistemas de órganos | Frecuentes (de ≥1/100 a <1/10) | Poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100) | Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000) |
|---|--|---|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | Reacciones anafilactoides |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea, mareos | Parestesia, disgeusia | Pérdida de la conciencia ⁽³⁾ |
| Trastornos psiquiátricos | | | Ansiedad ⁽⁴⁾ |
| Trastornos cardíacos | | Taquicardia | |
| Trastornos vasculares | Hipertensión | Hipotensión, sofocos | Flebitis, síncope ⁽⁴⁾ , presíncope ⁽⁴⁾ |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Disnea | Broncoespasmo ⁽⁴⁾ |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea | Flatulencia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea ⁽¹⁾ | Angioedema ⁽⁴⁾ , palidez ⁽³⁾ y edema facial ⁽¹³⁾ |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Mialgia, dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en el lugar de inyección ⁽²⁾ | Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos | Escalofríos violentos, malestar, enfermedad similar a la gripe ⁽⁴⁾ |
| Exploraciones complementarias | Aumento de la alanina-aminotransferasa | Aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipofosfatemia | | |

1 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculo-papuloso, pruriginoso (la frecuencia de todas las reacciones adversas individuales se ha considerado como rara). 2 Incluye los siguientes términos: quemazón, dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la perfusión (la frecuencia de estas reacciones adversas individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como rara). 3 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización. 4 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificar.mec.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject® en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio [E 524] (para ajustar el pH); Ácido clorhídrico [E 507] (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Período de validez: Período de validez del producto envasado para la comercialización:** 3 años. **Período de validez una vez abierto el envase:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject® se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalen a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalen a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalen a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject® es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. Ferinject® debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN PVL y PVP:** Ferinject® 5 viales con 10 ml: PVL 500 €, PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml: PVL 100 €, PVP 145,91 €. Ferinject 1 vial de 20 ml: PVL 200 €, PVP 245,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France SA; 7-13, Boulevard Paul-Emile Victor; 92200 Neuilly-sur-Seine; Francia; Tel. +33 [0]1 41 06 58 90; Fax +33 [0]1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008; Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre de 2015.

Editorial

Atención integral al paciente crónico en el siglo XXI
MARTÍNEZ SESMERO JM..... 83

Originales

Aplicación de Lean Seis Sigma en la mejora de la calidad del proceso de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos
MORO-AGUD M, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ MA, MORENO-RAMOS F, JIMÉNEZ-NÁCHER I, DE SEBASTIÁN-RUEDA M, HERRERO-AMBROSIO A..... 87

Análisis modal de fallos y sus efectos aplicado a la elaboración de fórmulas magistrales
GALVÁN-BANQUERI M, SANTOS-RUBIO MD, ESPEJO-GUTIÉRREZ DE TENA E, ESPINOSA-BOSCH M, VEGA-COCA MD, ALFARO-LARA ER..... 95

Evaluation of the efficiency of an automated dispensing cabinet (ADC) in a ward of internal medicine
MONZÓN MORENO A, MERINO BOHÓRQUEZ V, VILLALBA MORENO A..... 103

Implantación de un modelo estandarizado de carros de medicación de anestesia
COLÓN LÓPEZ DE DICASTILLO A, GÓMEZ GÓMEZ D, GIMÉNEZ PODERÓS T, VILLANUEVA EGUARAS MA, CRESPO HIDALGO M, VALERO DOMÍNGUEZ M..... 111

Interacciones farmacológicas y recomendaciones terapéuticas en pacientes tratados con abiraterona
CARO-TELLER JM, CORTIJO-CASCAJARES S, ESCRIBANO-VALENCIANO I, CAMPO-ANGORA M, FERRARI-PIQUERO JM..... 117

Monitorización de la función renal y hepática en pacientes tratados con dronedarona
ALONSO HERREROS JM, ESCUDERO GALINDO DM, BERNAL MONTAÑES JM..... 123

Estudio de utilización de linezolid y daptomicina
FERNÁNDEZ LISÓN LC, PÉREZ PUENTE P, MARTÍN RUIZ C... 127

Caso Clínico

Toxicidad pulmonar tras tratamiento con metotrexato en artritis psoriásica, a propósito de un caso
BARRAL JUEZ I, PÉREZ FERNÁNDEZ N, LOMBERA SÁEZ L, SALEGI ETXEBESTE I..... 131

Cartas al Director

Medicamentos, promoción de las indicaciones *off-label*
LÓPEZ TRICAS JM, ÁLVAREZ DE TOLEDO BAYARTE A..... 135

Uso profiláctico de omeprazol: ¿qual é o risco/benefício?
RODRIGUES ABJAUDE SA, DE CARVALHO MASTROIANNI P.... 142

Sostenibilidad en salud en las farmacias comunitarias
ÁLVAREZ-RISCO A, DEL AGUILA-ARCENTALES S..... 147

SUMMARY

Vol. 26 - 2 - April-June 2016

Editorial

Comprehensive chronic patient care in the XXI Century
MARTÍNEZ SESMERO JM..... 83

Originals

Applying the Lean Six Sigma methodology in the quality improvement of Outpatients Pharmaceutical Care process
MORO-AGUD M, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ MA, MORENO-RAMOS F, JIMÉNEZ-NÁCHER I, DE SEBASTIÁN-RUEDA M, HERRERO-AMBROSIO A..... 87

Failure mode effect analysis applied to magistral preparation
GALVÁN-BANQUERI M, SANTOS-RUBIO MD, ESPEJO-GUTIÉRREZ DE TENA E, ESPINOSA-BOSCH M, VEGA-COCA MD, ALFARO-LARA ER..... 95

Evaluación de la eficiencia de un armario expendedor automático (ADC) en una sala de medicina interna
MONZÓN MORENO A, MERINO BOHÓRQUEZ V, VILLALBA MORENO A..... 103

Establishment of a standardized model of anesthesia medication drawers
COLÓN LÓPEZ DE DICASTILLO A, GÓMEZ GÓMEZ D, GIMÉNEZ PODERÓS T, VILLANUEVA EGUARAS MA, CRESPO HIDALGO M, VALERO DOMÍNGUEZ M..... 111

Pharmacologic interactions and therapeutics recommendations in patients treated with abiraterone
CARO-TELLER JM, CORTIJO-CASCAJARES S, ESCRIBANO-VALENCIANO I, CAMPO-ANGORA M, FERRARI-PIQUERO JM..... 117

Monitoring kidney and liver function in patients treated with dronedarone
ALONSO HERREROS JM, ESCUDERO GALINDO DM, BERNAL MONTAÑES JM..... 123

Study using linezolid and daptomycin
FERNÁNDEZ LISÓN LC, PÉREZ PUENTE P, MARTÍN RUIZ C... 127

Clinical Case

Pulmonary toxicity after treatment with methotrexate on psoriatic arthritis, a case report
BARRAL JUEZ I, PÉREZ FERNÁNDEZ N, LOMBERA SÁEZ L, SALEGI ETXEBESTE I..... 131

Letters to the Editor

Drugs, promotion of indications off-label
LÓPEZ TRICAS JM, ÁLVAREZ DE TOLEDO BAYARTE A..... 135

Prophylactic use of omeprazole, what is the risk/benefit?
RODRIGUES ABJAUDE SA, DE CARVALHO MASTROIANNI P.... 142

Sustainability health in pharmacies community
ÁLVAREZ-RISCO A, DEL AGUILA-ARCENTALES S..... 147



Tu Farmacéutico de Guardia

www.tufarmacéuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

Tu Farmacéutico de Guardia

INICIO ENFERMEDADES MEDICAMENTOS PIDA CITA CONTACTO QUIÉNES SOMOS

Toda la información que necesita sobre su enfermedad

Tu Farmacéutico de Guardia es un portal web desarrollado por los Servicios de Farmacia del departamento de salud Arnau de Vilanova de Valencia-Llíria y el Hospital General de Castellón. Su finalidad es ofrecer un servicio de atención adaptado a las necesidades del paciente, poniendo a su disposición información de su enfermedad, de su medicación y las instrucciones de cómo medicarse correctamente. Ante cualquier tipo de consulta no dude en **contactar** con nosotros.

Buscar

🔍 Type and hit enter

Noticias

- > El estrés podría tener un papel importante en la aparición de enfermedades autoinmunes
- > La Coordinadora Nacional de Artritis, junto con Roche Farma, publica el libro "Mi consulta con el reumatólogo"
- > ¿Qué es un medicamento biosimilar?



Enfermedades reumatológicas



Enfermedades dermatológicas



Enfermedades inflamatorias intestinales



Tratamientos de infertilidad

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

Contacto para dudas y **pedir o modificar cita**



LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◀ *Vídeo de muestra de la web*

 @Tufarmaweb

Editorial

Atención integral al paciente crónico en el siglo XXI

Rev. OFIL 2016, 26;2:83-85

Fecha de recepción: 04/01/2016 - Fecha de aceptación: 07/01/2016

MARTÍNEZ SESMERO JM

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Toledo (España)

El concepto de enfermo crónico se ha modificado en las últimas décadas. Hasta hace no mucho tiempo se entendía como aquel sujeto afecto de una única enfermedad; actualmente una representación más real es la del paciente con varias patologías, eminentemente crónicas, incapacidad, merma en su autonomía, fragilidad clínica, etc. La enfermedad de base ha dejado de ser lo relevante para incidir más en la importancia de la comorbilidad clínica y la limitación de las funciones básicas en la vida diaria del paciente. La condición de enfermo crónico supone un reto imponente para la familia y el sistema sociosanitario. Hay una relación directa entre cronicidad y dependencia y, además, la cronicidad se asocia al consumo de recursos sanitarios poniendo en peligro la propia sostenibilidad del sistema de protección social en su conjunto. La respuesta a este tipo de enfermos crónicos requiere una reorientación del tradicional modelo de atención curativa, caracterizado por los contactos episódicos y centrados en procesos agudos o descompensaciones, hacia una organización sanitaria que tenga siempre al paciente en su foco principal, concediendo más importancia al "cuidar que al curar". Sin renunciar a la gestión de los procesos y de las enfermedades agudas, la adecuación de los servicios sanitarios a la nueva realidad del paciente crónico debe suponer un importante proceso de cambio que pasa por una adecuada dirección estratégica por parte de los órganos gestores, así como por una implicación y coordinación de todos los agentes implicados en su atención, en los que por supuesto ha de considerarse el servicio farmacéutico en su globalidad.

La respuesta a este tipo de enfermos crónicos requiere una reorientación del tradicional modelo de atención curativa hacia una organización sanitaria que tenga siempre al paciente en su foco principal, concediendo más importancia al "cuidar que al curar"

La mayoría de las profesiones y especialidades sanitarias están implicadas en el proceso de atención a pacientes crónicos y tendrán que adaptar su perfil competencial a las nuevas necesidades. Algunos profesionales como geriatras, internistas, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, trabajadores sociales, etc. probablemente verán reforzado su protagonismo en determinados procesos crónicos durante los próximos años. La necesidad de evitar la cascada de la dependencia en pacientes con enfermedad crónica reforzará especialmente el protagonismo de todos los profesionales implicados en la rehabilitación y, probablemente, propicie el nacimiento de nuevos perfiles adaptados a las nuevas necesidades, como sería el caso de la terapia ocupacional en pacientes crónicos con dependencia. Del mismo modo, la vinculación de la enfermedad crónica con la dependencia propiciará un fortalecimiento del papel de los trabajadores sociales que han de afrontar directamente la problemática generada por la situación de enfermedad crónica, tanto en atención primaria como en el entorno hospitalario, intentando

racionalizar recursos para avanzar en lo posible en la integración social del paciente con problemas crónicos. Por otra parte, es probable que la diferenciación del papel de la enfermería, con unas competencias más autónomas y específicas, vaya creando la necesidad de generar nuevos roles profesionales de colaboración con el médico.

Sin lugar a dudas la profesión farmacéutica, desde todos sus ámbitos de actuación (hospital, primaria y comunitario) también ha de jugar un papel relevante en la atención al paciente crónico. El farmacéutico representa uno de los últimos eslabones de la ca-

dena de asistencia sanitaria, ya que es el agente de salud que ve y evalúa al paciente antes de iniciar la terapia farmacológica. Por lo tanto, puede y debe desempeñar un papel esencial en la mejora de los resultados en salud del paciente mediante la dispensación, la indicación farmacéutica, educación sanitaria, el seguimiento farmacoterapéutico, etc., y contribuir de una manera muy notable a la mejora en la adherencia terapéutica de los pacientes crónicos. Todos los profesionales antes descritos, junto con el farmacéutico, deben tender a formar equipos multidisciplinarios con dependencia funcional donde se determinarán las responsabilidades, las funciones asignadas y las actividades realizadas, con una estructura organizativa y un plan de trabajo que debiera ser evaluado periódicamente.

La terapia farmacológica es una herramienta esencial en el manejo del paciente crónico, pero presenta complicaciones añadidas derivadas de la edad, del consiguiente deterioro en la metabolización de los fármacos, del aumento de la susceptibilidad, de la polimedicación, del aumento en el riesgo de interacciones medicamentosas y del continuo cambio de nivel asistencial, lo que afecta a la adherencia y a la seguridad en el manejo de los fármacos. Por otro lado, las guías de práctica clínica, habitualmente pensadas para tratamiento de patologías aisladas, son difícilmente aplicables a la vez en el paciente pluripatológico.

Los farmacéuticos que trabajan en las instituciones sanitarias españolas (hospital, primaria y comunitaria), sin abandonar sus tareas tradicionales, han recorrido un largo camino en los últimos años para aumentar sus capacidades y ser útiles en el cuidado de los pacientes. Por ello, los Servicios de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria, preferiblemente integrados, pueden proporcionar una ayuda inestimable en la mejora de la farmacoterapia del paciente crónico, por ejemplo, mediante actividades sistemáticas de revisión de tratamientos a partir de fuentes informatizadas cada vez más fiables o mediante la interacción directa con pacientes seleccionados (estratificación del riesgo). Sus principales aportaciones, como muestra la bibliografía, están relacionadas con la mejora de la adherencia o la gestión de la conciliación de tratamientos en la transferencia de pacientes entre niveles, así como con la asesoría a los profesionales sobre las interacciones y sobre la adecuación de los tratamientos a la mejor evidencia disponible. En este aspecto, la Sociedad de Farmacia Hospitalaria (SEFH) presentó en 2012 su Plan Estratégico sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico, con el objetivo de redefinir el modelo de Atención Farmacéutica que requiere el paciente crónico para garantizar su continuidad asistencial al recibir el alta hospitalaria. El citado plan tiene en cuenta la importancia de priorizar el cuidado de los pa-

cientes que más se pueden beneficiar de la atención de estos profesionales, así como investigar los nuevos modelos asistenciales que mejor se adapten a sus necesidades.

Por otra parte, la farmacia comunitaria ha realizado iniciativas en la atención del paciente crónico, tanto en otros países como en España, y muestras de las mismas son el Proyecto ConSIGUE o los programas de "Atención al Mayor Polimedicado". La provisión de atención farmacéutica personalizada a pacientes crónicos polimedcados, mediante el seguimiento del tratamiento de forma coordinada con otros profesionales, la detección de interacciones, la educación sobre los medicamentos, e incluso el acondicionamiento de la medicación en sistemas personalizados de dosificación ha mostrado mejorar la adherencia y optimizar los tratamientos. Por consiguiente, estrechar más la colaboración entre los farmacéuticos de hospital, los de atención primaria y los comunitarios ha de ser un objetivo crucial para el sistema nacional de salud, sobre todo para fomentar el rol asistencial de este profesional, especialmente en la atención del paciente crónico polimedcado, mejorando su adherencia terapéutica y compartiendo objetivos asistenciales con los servicios clínicos.

La estructura organizativa del sector sanitario ha experimentado profundos cambios durante las últimas décadas, tanto en Europa como en el resto del mundo. Desde finales de la década de 1980, en diferentes países se fueron introduciendo reformas en la financiación y organización de la provisión de servicios de salud basadas en la introducción de mecanismos de mercado para descentralizar parte del riesgo económico a los proveedores y promover la competencia entre ellos. Sin embargo, desde mediados de la década de los 90, las reformas de las políticas de salud han ido encaminadas a buscar la integración y la colaboración de proveedores de salud para mejorar la continuidad asistencial y la eficiencia global del sistema. Revisiones del impacto sobre la eficiencia de las organizaciones integradas en el campo de la atención sociosanitaria a ancianos con dependencia indican ahorros de

entre el 30 y el 50% compatibles con mejoras de calidad y de acceso. Existen evidencias de que las organizaciones sanitarias integradas pueden obtener mejoras importantes en la eficiencia, el acceso y la calidad de la atención cuando gozan de apoyo político y recursos financieros suficientes para su desarrollo. Sin embargo, no siempre la integración administrativa y jurídica de estructuras sanitarias garantiza la atención integrada. Existen numerosas experiencias de Gerencias Únicas que no han generado paralelamente escenarios de integración clínica. Es necesario promover escenarios de verdadera integración clínica, y ello también ha de aplicarse a la asistencia farmacéutica.

La nueva denominación de la especialidad de Farmacia Hospitalaria, y su transformación en Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria, así como el consiguiente aumento de las competencias de manera re-

Los farmacéuticos que trabajan en las instituciones sanitarias españolas han recorrido un largo camino en los últimos años para aumentar sus capacidades y ser útiles en el cuidado de los pacientes. Por ello, los Servicios de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria, preferiblemente integrados, pueden proporcionar una ayuda inestimable en la mejora de la farmacoterapia del paciente crónico

glada, ayudará y fomentará este proceso de integración. La farmacia comunitaria no ha de estar alejada de este proceso; por ello es indispensable que se defina su cartera de servicios, actividades, etc. Estas actividades se deben prestar de manera integrada en el sistema sanitario y de forma coordinada con otros profesionales de la salud para contribuir a la mejora de la salud de los ciudadanos. Para ello será clave el acceso de estos profesionales a la historia clínica informatizada única por paciente (HCIU). También esta colaboración se vislumbra como esencial para paliar un problema que preocupa enormemente, como es el de los errores de medicación. Para disminuirlos, se exige que los profesionales sanitarios con responsabilidad en el tratamiento de un paciente incorporen en su práctica clínica habitual una vigilancia coordinada y transversal de la detección de problemas relacionados con los medicamentos. Para asegurar la máxima seguridad en el uso de los medicamentos, se considera necesaria la generalización de una HCIU y compartida, así como la implantación exhaustiva y efectiva de sistemas electrónicos integrados de prescripción, dispensación y administración de medicamentos que incluyan alertas y algoritmos de validación asistida.

Ligado a este ambiente de cambio, cabe destacar la pujanza en los sistemas sanitarios del concepto e-Salud o salud digital. Este término incluye campos tan concretos como la telemedicina, las aplicaciones para *smartphone* y *tablet* (Apps), los dispositivos de registro de parámetros de salud (*wearables*), la explotación de los datos médicos a nivel poblacional (*big data*), la utilización de juegos de salud para motivar determinados hábitos de vida saludable de los pacientes (gamificación), etc. A día de hoy, aún es un área de conocimiento desconocido para muchos profesionales sanitarios. Sin embargo, en los últimos 3 años estamos asistiendo a un aumento exponencial del interés por la e-Salud por parte de los diferentes actores de nuestro sistema sanitario: tanto los profesionales sanitarios, los pacientes, como los gestores y la industria farmacéutica.

Desde la perspectiva del paciente, hay que tener en cuenta que cada vez hay más órganos defensores de los mismos y éstos comienzan a movilizarse poco a poco, sin embargo, aún queda camino por recorrer. El paciente es un sujeto activo del sistema que pide información, conoce su estructura, quiere saber qué ocurre y, sobre todo, aspira a recibir la atención que precisa dentro de unas condiciones que garanticen su seguridad.

El proceso de adaptación de las organizaciones sanitarias a las necesidades de los pacientes crónicos implica necesariamente la modificación y adaptación de las competencias de muchos profesionales, tanto sanitarios como no sanitarios

En definitiva, el paciente debe ser coproductor de salud, y como tal, corresponsable de ella. En este sentido, el asociacionismo en la sanidad ha cobrado un papel esencial. Pese a que en nuestro país la cultura asociativa aún deja mucho que desear, en los últimos años las asociaciones de pacientes se han convertido en un imprescindible, hasta el punto de que hay entre éstas y la Administración una necesidad mutua para labrar el futuro de la atención sanitaria pública. Por ello, es fundamental que sean los propios gestores del Sistema Nacional de Salud quienes las

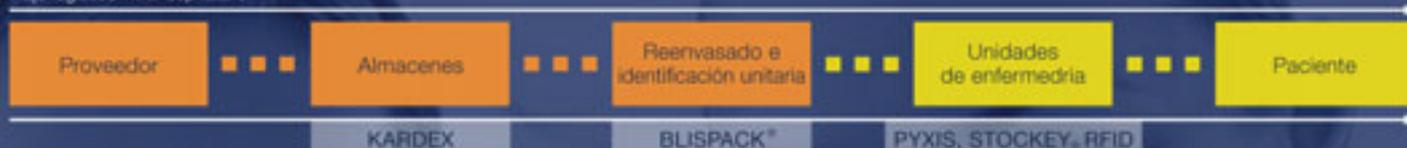
fomenten. La unión con otras asociaciones, la participación en los debates de las sociedades científicas, la modernización de los métodos, la aportación de la experiencia personal, o una mayor integración en el mundo de las nuevas tecnologías, son, además, algunos de los puntos clave.

El autocuidado se define como la práctica de actividades que los individuos realizan para el mantenimiento de su propia vida, salud y bienestar. Es esencial para lograr una asistencia basada en la persona y necesita el apoyo por parte del sistema sanitario a todos los niveles. Actualmente el autocuidado ha adquirido una notable relevancia en los sistemas de salud más avanzados, e incluso existe una red internacional de apoyo en el autocuidado. La educación en autocuidados es un nuevo paradigma que complementa la educación tradicional del paciente mediante el apoyo a los pacientes a vivir la mejor calidad de vida posible con su condición crónica. Mientras la educación tradicional del paciente ofrece información y conocimientos técnicos, la educación en autocuidado enseña habilidades para resolver los problemas que pueden presentarse.

En definitiva, el proceso de adaptación de las organizaciones sanitarias a las necesidades de los pacientes crónicos implica necesariamente la modificación y adaptación de las competencias de muchos profesionales, tanto sanitarios como no sanitarios. La búsqueda de un modelo de atención integrada obliga a redefinir los roles de los protagonistas tradicionales de la atención sanitaria y a definir nuevos perfiles profesionales, modificando o ampliando sus competencias. En este nuevo escenario, el fomento del autocuidado y la promoción e implementación de la e-Salud habrán de ser factores clave del proceso de cambio sociosanitario y la atención integral al paciente crónico.

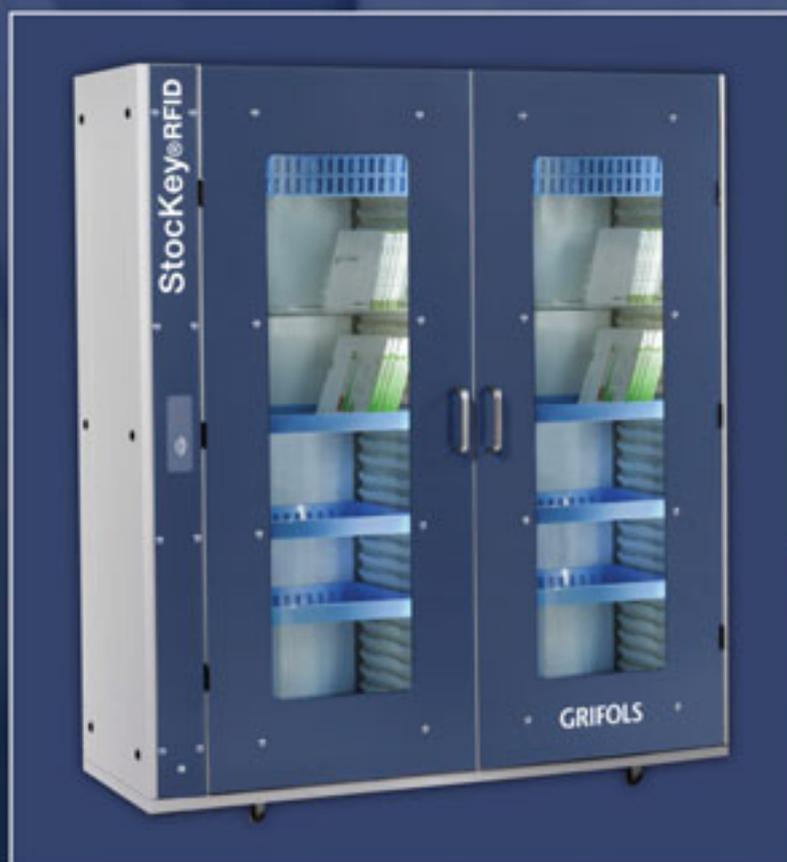
HospitalLogistics

Flujo logístico intrahospitalario



StocKey® RFID

Control y trazabilidad para productos de alto coste



- Almacenamiento seguro con acceso controlado
- Trazabilidad completa de movimientos de producto, con registro de números de serie/lote
- Visibilidad de stocks y movimientos en tiempo real
- Alertas proactivas sobre caducidades
- Cargo a paciente o asignación de costes por área/tipo de procedimiento



Para más información:
hospital.latam@grifols.com

GRIFOLS

www.grifols.com

Originales

Aplicación de Lean Seis Sigma en la mejora de la calidad del proceso de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos

Rev. OFIL 2016, 26;2:87-93

Fecha de recepción: 16/11/2015 - Fecha de aceptación: 14/03/2016

MORO-AGUD M, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ MA, MORENO-RAMOS F, JIMÉNEZ-NÁCHER I, DE SEBASTIÁN-RUEDA M, HERRERO-AMBROSIO A
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

RESUMEN

Objetivo: Analizar los resultados obtenidos tras la aplicación de la metodología Lean Seis Sigma en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos en la mejora de la eficiencia del proceso y en la satisfacción de los pacientes.

Métodos: Estudio observacional prospectivo en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia de un hospital general universitario. Se siguió el ciclo DMAIC (definir, medir, analizar, mejorar y controlar). Se realizaron: jornadas de formación, un análisis de situación, un mapa de flujo de valor, un análisis causal, una matriz de priorización, la implantación de acciones de mejora y reuniones de seguimiento. Se recogieron indicadores de actividad y calidad, y se realizó un estudio de satisfacción a pacientes.

Palabras clave: Lean Seis Sigma, calidad, pacientes externos, satisfacción, tiempo de espera, Farmacia Hospitalaria.

Resultados: Se detectaron 22 “mudas” y se implantaron 22 acciones de mejora. En los tres primeros meses post-implantación hubo 15.217 actos de atención a pacientes. El tiempo medio de espera de los pacientes fue de 8,37 (DE 4,92) minutos. Los errores de selección de turno cometidos por los pacientes disminuyeron un 41,9%. Un 55,1% de pacientes refirió esperar entre 5 y 15 minutos (51,3% manifestaron mejora). El 88,4% de los pacientes expresaron una elevada satisfacción con la agilidad (50% manifestaron mejora). El 88,2% de encuestados estuvieron globalmente satisfechos (60% percibió mejora).
Conclusiones: Se ha reorganizado el área eliminando etapas que no aportaban valor. Se han establecido nuevos indicadores de control de proceso para su seguimiento. Los pacientes han manifestado una elevada satisfacción con el servicio y más de la mitad de encuestados han percibido mejora.

Correspondencia:
Marta Moro Agud
Hospital Universitario La Paz
(Servicio de Farmacia)
Pº Castellana, 261
28046 Madrid
Correo electrónico: marta.moro@salud.madrid.org

Applying the Lean Six Sigma methodology in the quality improvement of Outpatients Pharmaceutical Care process

SUMMARY

Objective: To analyze the results obtained after the application of the Lean Six Sigma methodology in the Outpatient Pharmaceutical Care unit to improve process efficiency and patient satisfaction.

Methods: A prospective observational study in the Outpatients Pharmaceutical Care unit of a university general hospital was conducted. The DMAIC (define, measure, analyze, improve and control) cycle was followed. Training days, a situation analysis, a value stream map, a causal analysis, a prio-

ritization matrix, the implementation of quality improvement strategies and follow-up meetings were carried out. Activity and quality indicators were collected and a patient satisfaction study was conducted.

Results: Twenty-two seedlings ('muda') were detected and 22 improvement actions were implemented. During the first three months after the implementation, there were 15,217 acts of patient care. The average patient waiting time was 8.37 (SD 4.92) minutes. Errors in the turn selection system made by patients decreased in 41.9%.

In the satisfaction survey, 55.1% of patients expressed having been waiting between 5 and 15 minutes (51.3% reported improvement). High satisfaction with the service agility was stated by 88.4% of patients (50% reported improvement). Finally, 88.2% of patients were satisfied with the overall service (60% perceived improvement). **Conclusions:** The area has been reorganized by eliminating non-value-added steps. New indicators have been established for the process monitoring. Patients have expressed high level of satisfaction with the improvements. More than half of the surveyors have perceived quality improvement.

Key Words: Lean Six Sigma, quality, outpatient, satisfaction, waiting time, Hospital Pharmacy.

INTRODUCCIÓN

Lean Seis Sigma combina dos de los motores de mejora más poderosos que son complementarios entre sí y están orientados a la eficiencia: "Lean", que ofrece mecanismos para reducir rápidamente de manera drástica el coste, los tiempos y desperdicio (actividades que no aportan valor al producto final), en cualquier proceso de una organización, y "Seis Sigma", que proporciona las herramientas y las pautas organizativas que disminuyen la variabilidad y aumentan la calidad mediante datos y técnicas estadísticas diseñando procesos más robustos.

Para aplicarlo es conveniente conocer "las siete caras del desperdicio" o "mudas" (todo aquello que consume recursos de tiempo, personas, material, etc. sin aportar valor al proceso) y cómo eliminarlas. La mayoría de los procesos presentan un desperdicio considerable, lo cual genera costes en muchas dimensiones¹. Una vez identificado el desperdicio en los procesos, la utilización de una hoja de ruta aplicada correctamente a un proceso, permite optimizarlo reduciendo su variabilidad. Esta herramienta ha sido empleada con éxito en el entorno sanitario, como es el caso, por ejemplo, del rediseño de procesos quirúrgicos². En el sector de la Farmacia Hospitalaria encontramos experiencias en procesos concretos del Servicio, como el control estadístico de la elaboración de mezclas de nutrición parenteral en el control gravimétrico (punto crítico)³, en la mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente hospitalizado⁴ o en el área de preparaciones estériles y el área de gestión de inventario⁵. No obstante, donde más trabajos basados en metodología Lean se van desarrollando en este sector es en las unidades de elaboración de quimioterapia oncológica. En ellas aparecen estudios tanto de reducción de tiempos de respuesta en los circuitos de preparación y dispensación, que oscilan entre el 22% y el 57%⁶⁻⁸, como en la reducción de errores que alcanzan al paciente⁹.

La atención farmacéutica en el Área de Dispensación de medicación a Pacientes Externos es una actividad en creciente desarrollo en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Cada día se comercializan más medicamentos para patologías complejas en los que se requiere la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico en el ámbito hos-

pitalario. En esta área, apenas se ha desarrollado una experiencia Lean y en un marco meramente teórico, pero que estima que hasta un 74% del tiempo del proceso no aporta valor añadido¹⁰.

El hospital objeto de estudio, a raíz de la fusión con otro centro hospitalario en 2014, se encontró con un incremento previsto de la actividad de atención farmacéutica debido a un aumento en el número de pacientes externos próximo a 2.500 pacientes al año, sobre los cerca de 9.000 pacientes que ya se estaban atendiendo. Esto implicaba un incremento del 25% en la actividad diaria. Por ello, para no saturar el sistema y dar un adecuado servicio a los pacientes, se creyó preciso reorganizar la estructura física existente, los recursos humanos, la organización de tareas y la automatización de determinados procesos de un modo eficiente y que se percibiera satisfactoriamente por los pacientes, sin comprometer en ningún momento la labor asistencial ni las prestaciones ofrecidas. Hasta entonces, el circuito de funcionamiento comprendía que los pacientes acudían al Servicio de Farmacia a recoger medicación a demanda, en cualquier momento, dentro del horario y días de apertura.

En consecuencia, se decidió llevar a cabo un rediseño del proceso mediante la metodología Lean Seis Sigma, por ser considerada la más adecuada para lograr objetivos factibles y a corto plazo, como eran la simplificación de los procesos, la reducción de plazos, el aumento de eficiencia y la mejora continua, garantizando la calidad del servicio y la seguridad para los pacientes.

El objetivo del estudio fue analizar los resultados obtenidos tras la aplicación de la metodología Lean Seis Sigma en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos en cuanto a eficiencia del servicio e impacto en la satisfacción de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito

El proyecto se llevó a cabo en un hospital general universitario de tercer nivel, con más de 1.200 camas, una población asignada de 600.000 habitantes y dos centros hospitalarios fusionados al mismo, de 140 y 60 camas, respectivamente.

Población y muestra

Pacientes atendidos en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos durante el periodo en que se desarrolló el proyecto: abril 2014 y abril 2015.

Se estudió la satisfacción durante 2 semanas en una muestra de 138 pacientes para valorar la mejora percibida por los pacientes un año después de la puesta en marcha del proyecto de reorganización del área.

Diseño

Estudio observacional y prospectivo. Se siguieron las recomendaciones de la Guía SQUIRE (Standard for Quality Improvement Reporting Excellence), que son estándares para la excelencia en las publicaciones sobre mejora de la calidad¹¹.

Se desarrollaron distintas etapas para la implementación del proyecto Lean Seis Sigma. Se creó un equipo de trabajo multidisciplinar formado por 9 miembros de las tres categorías profesionales (farmacéuticos, personal de enfermería y personal administrativo), incluyendo sus respectivos responsables. En abril de 2014 se realizaron tres jornadas de formación teórico-práctica (20 horas), con la colaboración de un experto en la metodología Lean Seis Sigma. Se procedió a iniciar las etapas del ciclo DMAIC (Define-Measure-Analyze-Improve-Control) de la metodología Lean Seis Sigma en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia. Se realizó un análisis de situación inicial con la visita de todo el equipo a las instalaciones objeto del proyecto, en la que ya se fueron anotando individualmente todas las “mudas” o procesos que no aportaban valor (“desperdicios”). Se diseñó un mapa de flujo de valor que consistió en documentar de forma visual y detallada la secuencia de acciones del proceso: flujos de pacientes, personal, medicación, equipos e información. En el mismo se reflejaron, por la técnica de “lluvia de ideas” o “brainstorming” todos los “desperdicios” recogidos, esfuerzos duplicados y retrasos inútiles que se habían incorporado a la práctica habitual.

Las “mudas” se clasificaron en los 7 tipos que define la metodología: transporte, inventario, movimiento, esperas, sobreproducción, sobreprocesamiento y defectos. Se realizó un análisis causal de cada una de las “mudas”. Se estableció un plan conjunto de acciones de mejora con asignación de responsables y cronograma para cada una de ellas. Se ordenaron con una matriz de priorización en la cual fueron ponderadas en función de su factibilidad y urgencia.

Se establecieron indicadores de actividad (número de pacientes atendidos) y de calidad (tiempo de espera en ser atendido y número de errores de selección de turno por los pacientes) (Tabla 1). Los indicadores se extrajeron a partir de la información proporcionada por un gestor automatizado de turnos de pacientes. No se fijó objetivo en el volumen de pacientes, ya que era un indicador de actividad dependiente exclusivamente de la demanda. Para el indicador de errores se estableció como objetivo su tendencia negativa, por tratarse de una nueva variable ligada exclusivamente a la implantación del gestor sin datos de referencia previos.

La encuesta de percepción se diseñó con 18 preguntas cerradas y una pregunta abierta con los siguientes ítems: tiempo de espera percibido por el paciente, agilidad en la dispensación, confidencialidad, información recibida en la consulta de atención farmacéutica y satisfacción global. La satisfacción se valoró mediante una escala Likert con 5 grados de respuesta (muy insatisfecho, insatisfecho, ni insatisfecho ni satisfecho, satisfecho, muy satisfecho). Los encuestados se clasificaron en tres grupos según su antigüedad acudiendo al Servicio (menor de tres meses, entre tres y nueve meses, y mayor de nueve meses). Determinadas preguntas sólo se realizaron a aquellos usuarios que tenían una antigüedad superior a tres o nueve meses, en función de la fecha en que se llevaron a cabo las diferentes acciones de mejora. Para validar el contenido de la encuesta, se consultó con un grupo de cuatro expertos y se realizó un estudio piloto sobre una muestra de 30 usuarios del área en el que se evaluó el grado de comprensibilidad de las preguntas, la adecuación de la escala de respuestas y si el tiempo para responder el cuestionario se consideraba aceptable.

Intervenciones

Las fases definir, medir, analizar, se realizaron entre los meses de abril y mayo de 2014, pasando a implantarse las acciones de mejora entre mayo y diciembre del mismo año. Estas acciones se evaluaron en reuniones periódicas de seguimiento al mes (mayo), 2 meses (julio) y 6 meses (fin en diciembre 2014). Transcurridos 3 meses de la finalización de la implantación de todas las acciones (abril 2015), se midieron los indicadores establecidos y el impacto en la satisfacción de los pacientes en el periodo de 15 de enero al 15 de abril de 2015.

Tabla 1
Descripción de los indicadores de resultado

| Tipo | Descripción | Cálculo | Métrica | Muestra | Objetivo |
|-----------|-------------------------------|--|---------------------------|--|--------------------|
| Actividad | Número de pacientes atendidos | Acumulado | Número de pacientes | Pacientes que solicitan turno | No procede |
| Calidad | Tiempo de espera | Promedio de las diferencias entre la hora de llamada y la hora de solicitud de turno | Minutos | Tiempos registrados de los pacientes que solicitan turno | <15 minutos |
| | Errores de selección de turno | (Errores 3º mes - Errores 1º mes)/Errores 1º mes*100 | Porcentaje de disminución | Turnos solicitados por los pacientes | Tendencia negativa |

Análisis estadístico

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel 2007, que experimentó tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 11.5. Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentaje. Las comparaciones de variables cualitativas o categóricas se evaluaron mediante la prueba de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando fue necesario (si $N < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5).

RESULTADOS

Se definieron los flujos de trabajo y se identificaron 22 "muda" y se clasificaron en los siete tipos existentes según la metodología Lean (Tabla 2).

El equipo de trabajo determinó, por consenso, las causas inmediatas de estas 22 "mudas" y propuso 27 acciones de mejora. En una reunión de priorización, mediante una matriz desarrollada al efecto, se puntuaron las 27 acciones de mejora en base a criterios de factibilidad y urgencia, mediante puntuaciones ponderadas del 1 al 3 (de menor a mayor). Se promediaron las puntuaciones individuales y se ordenaron las acciones de mayor a menor valor obtenido.

Se estableció un cronograma de implementación de cada una de las acciones, asimismo se especificaron los responsables de las mismas. Se programaron reuniones de se-

guimiento en las que se fue evaluando cada acción individual y categorizando como: "realizada", "en desarrollo", "modificada", "eliminada" o "no iniciada". En el seguimiento, tras el primer mes, se habían iniciado 18 acciones (66,7%); ocho se categorizaron como "realizadas" (30%), seis "en desarrollo" (22%), dos "modificadas" (7%), dos "eliminadas" (7%) y nueve aún "no iniciadas" (33%). El cumplimiento de objetivos tras el primer mes fue del 83%, que fue valorado satisfactoriamente por el equipo. A los 6 meses, seis acciones habían resultado finalmente "eliminadas" y 22 acciones se calificaron como "finalizadas" con éxito, cumpliéndose así el cronograma establecido (Tabla 3).

En cuanto a la actividad desarrollada, el número de atenciones realizadas a pacientes entre enero y abril de 2015 fueron 15.217. Según el tipo de turno, se realizaron los siguientes actos de atención a pacientes: 11.588 en continuaciones de tratamiento, 1.381 en inicios de tratamiento, 1.311 en modificaciones de tratamiento, 363 en factores de coagulación, 349 en fórmulas magistrales y 263 en medicamentos en ensayo clínico. El 52,9% de pacientes acudió entre las 10:30h y las 12:30h (Figura 1).

A partir de 15.255 pacientes atendidos en esos tres meses, se obtuvo que el tiempo medio de espera en ser atendido fue de 9 minutos en las continuaciones de tratamiento, 7 minutos en los inicios, 11 minutos en las modificaciones de tratamiento, 5 minutos en la atención farmacéutica a pacientes con coagulopatías congénitas y 4 minutos en la atención relativa a fórmulas magistrales y ensayos clínicos. Esto suponía un tiempo medio de espera global de 8,37 (DE 4,92) [IC95% 7,15-9,60] minutos.

Tabla 2
Clasificación de los "mudas" detectados en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos

| Tipos de "mudas" detectados | Descripción de los "mudas" |
|-----------------------------|--|
| Sobreproducción | Devolución de tratamientos preparados con antelación. |
| Inventario | Confluencia de actividades. Acúmulo de pacientes. Puntos físicos de atención insuficientes. Espacios desaprovechados. Desajustes de stock. Cierres temporales de puestos de atención. |
| Transporte | Pacientes que entregan la receta en el lugar incorrecto. Interrupciones por carga del robot. Bloqueos del robot. |
| Espera | Falta de criterios protocolizados en la dispensación. Espera para impresión. Necesidad de preguntar para localizar medicamentos. |
| Sobreproceso | Atención farmacéutica excesiva. |
| Movimiento | Desplazamientos al almacén. Múltiples ubicaciones. |
| Defectos | Falta de confidencialidad. Impresora compartida. Interrupciones en ventanilla. Posibilidad de error de dispensación. Posibilidad de error de ubicación. Ventanilla compartida. |

Tabla 3
Clasificación de las acciones de mejora implantadas en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos

| Tipo de acción de mejora | Descripción de las acciones de mejora |
|------------------------------|---|
| Técnica o informática | Implantación de un sistema automatizado de gestión de turnos de pacientes. Definición de circuitos, solicitud de presupuesto, implantación y formación. Valoración de implantación de firma electrónica. |
| Estandarización de criterios | Definición de cantidades a introducir en el robot en función de su capacidad y de la cantidad de medicamentos. Elaboración de listados con medicamentos de ubicación fuera del robot. Revisión cualitativa de medicamentos de uso extraordinario y fijación de stock mínimo. Estandarización de criterios de dispensación. |
| Relativa al personal | Actividad formativa específica sobre el robot y repetición periódica. Reorganización de funciones administrativas y formación. Análisis y reorganización de actividades independientes de la atención al paciente. Reorganización de turnos de descanso. |
| Análisis y monitorización | Análisis y seguimiento de las roturas de stock. Establecimiento de indicador de calidad de tiempos de espera de pacientes. Recogida estructurada de incidencias del robot. Elaboración de informes mensuales de funcionamiento del robot. |

En el mismo grupo de pacientes, se calculó el número de ocasiones en que los profesionales redirigieron al paciente a un tipo de turno diferente por haberlo seleccionado incorrectamente. Se recogieron 353 errores el primer mes, 323 el segundo y 205 el tercero, lo que supuso una disminución del 41,9% con el rodaje del sistema.

Durante dos semanas se valoró la percepción de mejora. De los 138 pacientes encuestados (55,1% de hombres), el 65,9% llevaba acudiendo al Servicio de Farmacia a recoger medicación más de 9 meses; un 26,1%, entre 3 y 9 meses; y sólo un 8% tenía una antigüedad inferior a 3 meses. Con respecto al tiempo de espera percibido por el paciente, un 13%, de los encuestados refirió esperar menos de 5 minutos; un 55,1%, entre 5 y 15 minutos; un 22,5% decía esperar entre 15 y 30 minutos y un 9,4%, más de 30 minutos. De los usuarios que llevaban acudiendo al Servicio más de 3 meses, un 51,3% consideraba que había mejorado el tiempo de espera. Un 88,4% de los pacientes refirieron estar "muy satisfechos o satisfechos" con la agilidad de la dispensación de la medicación y la mitad de los pacientes que llevaban viniendo al Servicio más de 9 meses pensaba que este aspecto había mejorado en el último año. La confidencialidad en la atención al paciente fue valorada de forma positiva (muy satisfecho o satisfecho) por un 84,6% de los usuarios, aunque sólo el 26,1% refirió haber apreciado mejoría en este aspecto. En cuanto a la información recibida en las consultas de atención farmacéutica, un 78,7% de los encuestados refirió estar "muy satisfecho o satisfecho", un 12,8% se mostró indiferente (ni satisfecho ni insatisfecho) y un 8,5% insatisfecho o muy insatisfecho. De los pacientes que tenían una antigüedad de más de 9 meses, un 45,5% consideraba que la información proporcionada había mejorado. En cuanto al grado de satisfacción global, un 88,2% de los pacientes estaba "satisfecho o muy satisfecho". Un 60% de los usuarios con una antigüedad de más de 9 meses refirió haber percibido mejora global en el Área de Atención a Pacientes Externos en el último año.

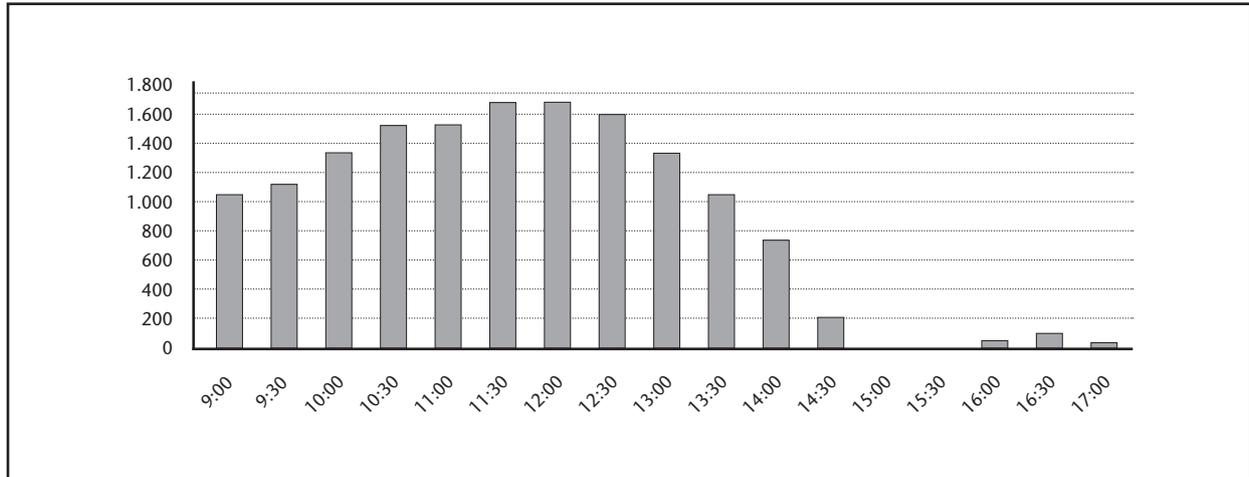
Se analizó la relación entre tiempo de espera y satisfacción global (Chi-cuadrado). Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p=0,003$), en la cual, la insatisfacción aumentaba de modo lineal con incremento del tiempo de espera ($p=0,004$).

DISCUSIÓN

Encontramos experiencias recientes de detección de "mudas" en un Servicio de Farmacia donde el 24% de tareas observadas fueron consideradas "desperdicio o muda"¹². Por ello, es importante conocer los "muda" de cada organización, para poder suprimirlos o reducirlos al mínimo. En nuestros resultados se observa que han sido mayoritarios los de tipo "inventario" (acumulación) y "defecto" (errores). Gracias a la clasificación de estos "desperdicios", se pudieron desarrollar acciones de diversa índole, en las que cada una podía estar abordando uno o más "mudas" simultáneamente y, del mismo modo, un "muda" podía estar siendo influido por una o varias acciones de mejora.

De las 22 acciones implantadas en nuestro proyecto se ha destacado la de mayor impacto en los procesos del área, la implantación de un gestor de turnos automatizado, pues ha conllevado un rediseño de los circuitos de pacientes y profesionales. Esta herramienta ha permitido mejorar las condiciones de espera de los pacientes (sin crear colas), establecer flujos directos de atención, medir picos de actividad y cuantificar el tiempo de espera en la sala. El resultado obtenido (8 minutos de promedio) ha cumplido el objetivo establecido y ha resultado coherente con el percibido por los pacientes; ya que, más de la mitad opinó esperar entre 5 y 15 minutos. En nuestro estudio, a su vez, queda demostrada la correlación existente entre el tiempo de espera y la satisfacción global de los pacientes externos, tal y como se mencionaba previamente en el trabajo de Slowiak et al.¹³. Es por ello que, aunque otras variables han podido influir en la opinión de los encuestados, podríamos considerar que estos tiempos de espera se encuentran en cifras muy aceptables de funcionamiento, observando el elevado grado de satisfacción manifestado por los pacientes.

Figura 1
Pacientes atendidos según franja horaria en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos



El estudio ha proporcionado información sobre la tipología de pacientes atendidos y la evolución de la actividad a lo largo del día. Esto aporta información relevante para reorganizar el resto de tareas a realizar teniendo en cuenta los tramos horarios de concentración de pacientes. A su vez, se ha establecido una ampliación de horario de apertura a primera hora de la mañana, para acortar la espera de los primeros pacientes del día. Asimismo, se ha podido evaluar la evolución en el uso adecuado del gestor de turnos por parte de los mismos, siendo un ítem no evaluado anteriormente en esta tecnología y que ha obtenido un elevado porcentaje de disminución de errores en poco tiempo.

En el cuestionario, los pacientes mostraron un grado de satisfacción muy alto con la agilidad en la dispensación, la confidencialidad y globalmente con el área. Pero, además, su estructura metodológica difiere ligeramente de la empleada en otros estudios de satisfacción realizados en esta área¹⁴⁻¹⁸, pues proporciona información específica sobre la mejora percibida respecto a la situación anterior al proyecto, destacándose aspectos como el tiempo de espera percibido, la agilidad y la información recibida. Esto último se atribuye a que la reorganización de tareas libera tiempos del farmacéutico para poder centrar sus esfuerzos en la atención farmacéutica. Aunque un 4,2% de los encuestados no habían percibido mejora en ningún ítem, al analizar pormenorizadamente los datos, todos ellos manifestaban estar muy satisfechos o satisfechos de forma global, por lo que poseían un alto grado de satisfacción previo.

Como limitación del trabajo, mencionar la ausencia de registro de tiempos de espera pre-intervención, lo cual habría permitido establecer una comparación estadística entre ambas etapas.

CONCLUSIONES

La aplicación de la metodología Lean Seis Sigma ha permitido abordar el incremento de la demanda de pacientes con un diseño eficiente del proceso asistencial. Esta metodología ha favorecido la comunicación entre todos los profesionales, la aportación de ideas, el trabajo en equipo y la toma de decisiones rápida y consensuada. Esto ha contribuido a identificar los puntos críticos del

proceso, detectar actividades redundantes o que no aportaban valor al mismo e implantar acciones de mejora en logística, gestión de stocks, puestos de trabajo, formación, redistribución de funciones, obtención de información sobre el proceso, etc. La satisfacción de los pacientes fue superior al 88% y más de la mitad de los encuestados percibieron mejora.

Agradecimientos: A todo el equipo del Servicio de Farmacia: farmacéuticos, personal de enfermería y administrativo, por su inestimable colaboración e implicación en el proyecto. A la Unidad de Bioestadística del hospital por su apoyo en el procesamiento y análisis de los datos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- George MO. Resumen ejecutivo de La guía Lean Six Sigma para hacer más con menos. Disponible en: http://www.accenture.com/SiteCollectionDocuments/PDF/Accenture_Lean_Six_Sigma_Spanish.pdf (Citado el: 08/04/2015).
- Gayed B, Black S, Daggy J, Munshi IA. Redesigning a oint Replacement Program Using Lean Six Sigma in a Veterans Affairs Hospital. *JAMA SURG.* 2013;148(11): 1050-1056.
- M. F. Silgado Bernal, I. Basto Benítez y G. Ramírez García. Uso de la metodología Seis Sigma en la preparación de mezclas de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2014;38(2):105-111.
- I. Font Noguera, M.J. Fernández Megía, A.J. Ferrer Riquelme, S. Balasch I Parisi, M.D. Edo Solsona y J.L. Poveda Andres. Mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente hospitalizado mediante la metodología Lean Seis Sigma. *Rev Calid Asist.* 2013;28(6):370-380.
- Hintzen BL1, Knoer SJ, Van Dyke CJ, Milavitz BS. Effect of lean process improvement techniques on a university hospital inpatient pharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 Nov 15;66(22):2042-7. PubMed PMID: 19890089. doi: 10.2146/ajhp080540.
- Lingarajnam S, Murray D, Carle A, Kirsa SW, Paterson R, Rischin D. Developing a Performance Data Suite to Facilitate Lean Improvement in a Chemotherapy Day Unit.

- Journal of Oncology Practice [Internet] 2013 Jul [Citado el: 12 junio de 2015];9(4):e115-e121. Disponible en: <http://jop.ascopubs.org/content/9/4/e115.full.pdf+html>.
7. Sullivan P, Soefje S, Reinhart D, McGeary C, Cabie E. Using lean methodology to improve productivity in a hospital oncology pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* September 1, 2014 71:1491-1498. PubMed PMID: 25147174. doi: 10.2146/ajhp130436.
 8. Lamm MH, Eckel S, Daniels R, Amerine LB. Using lean principles to improve outpatient adult infusion clinic chemotherapy preparation turnaround times. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Jul 1;72(13):1138-46. PubMed PMID: 26092964. doi: 10.2146/ajhp140453.
 9. Aboumatar HJ, Winner L, Davis R, Peterson A, Hill R, Frank S, et al. Applying Lean Sigma solutions to mistake-proof the chemotherapy preparation process. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2010 Feb;36(2):79-86. PubMed PMID: 20180440.
 10. Jenkins A1, Eckel SF. Analyzing methods for improved management of workflow in an outpatient pharmacy setting. *Am J Health Syst Pharm*. 2012 Jun 1;69(11):966-71. PubMed PMID: 22610029. doi: 10.2146/ajhp110389.
 11. Guía SQUIRE (Standard for QQuality Improvement Reporting Excellence). Revisión final 29/04/2008 [citado el 08/06/2015]. Disponible en: <http://www.squire-statement.org>.
 12. Green CF1, Crawford V, Bresnen G, Rowe PH. A waste walk through clinical pharmacy: how do the 'seven wastes' of Lean techniques apply to the practice of clinical pharmacists. *Int J Pharm Pract*. 2015 Feb; 23(1):21-6. PubMed PMID: 24661539. doi: 10.1111/ijpp.12106.
 13. Slowiak JM, Huitema BE. Reducing pharmacy wait time to promote customer service: a follow-up study. *Qual Manag Health Care*. 2015 Jan-Mar;24(1):9-20. PMID: 25539487. doi: 10.1097/QMH.0000000000000045.
 14. Izquierdo-García E, Fernández-Ferreiro A, Campo-Angora M, Ferrari-Piquero JM y Herreros de Tejada A. Satisfacción percibida por los pacientes y por el personal auxiliar de farmacia del área de atención a pacientes externos como método de mejora de la calidad. *Rev Calid Asist*. 2011;26(3):161-167.
 15. Ventura Cerdá JM, Sanfélix Gimeno G, Monte Boquet E, Fernández Villalba EM, Alós Almiñana M. Satisfacción percibida por pacientes infectados por el VIH con la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE). *Farm Hosp*. 2005;29(2):134-139.
 16. Montero A, Feal B, Calvín M, Margusino L, Hurtado JL, Vázquez I, et al. Calidad percibida por los pacientes externos en la consulta de atención farmacéutica del servicio de farmacia. *Farm Hosp*. 2006;30:105-111.
 17. Márquez-Peiró JF y Pérez-Peiró C. Evaluación de la satisfacción y de la insatisfacción de pacientes atendidos en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp*. 2008;32(2):71-6.
 18. Sánchez Gundín J, Martí Gil C, Recuero Galve L, Mejía Recuero M, Gómez Santillana M, Barreda Hernández D. Satisfacción percibida del Servicio de Farmacia: medición, análisis y mejora. *Rev. O.F.I.L.* 2015,25;3:137-144.

abbvie

LA INNOVACIÓN
Y LA CIENCIA,
NUESTRA PASIÓN.
MEJORAR LA SALUD
DE LAS PERSONAS,
NUESTRA RAZÓN
DE SER.

AbbVie nace como una compañía biofarmacéutica de vanguardia que aúna el espíritu innovador de la biotecnología con la solidez de una compañía farmacéutica.

La pasión impulsa nuestra ciencia, permitiéndonos desarrollar nuevos tratamientos capaces de mejorar la salud de las personas.

Porque cada vida es importante, trabajamos para estar a la altura.

www.abbvie.es

PERSONAS. PASIÓN.
POSIBILIDADES.



Originales

Análisis modal de fallos y sus efectos aplicado a la elaboración de fórmulas magistrales

Rev. OFIL 2016, 26;2:95-100

Fecha de recepción: 09/09/2015 - Fecha de aceptación: 22/02/2016

GALVÁN-BANQUERI M, SANTOS-RUBIO MD, ESPEJO-GUTIÉRREZ DE TENA E, ESPINOSA-BOSCH M, VEGA-COCA MD, ALFARO-LARA ER
Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

RESUMEN

Objetivos: Identificar los posibles riesgos en el procedimiento de elaboración de fórmulas magistrales (FM) de un hospital de tercer nivel con el fin de mejorar la seguridad de los procedimientos habituales.

Métodos: Se utilizó la metodología Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE). Un equipo multidisciplinar identificó los modos de fallo del proceso a través de tormenta de ideas. Se evaluó el impacto asociado a cada modo de fallo con el Número de Prioridad de Riesgo (NPR), en el que intervienen tres variables: ocurrencia, gravedad y detectabilidad. Se establecieron medidas de mejora para todos los modos de fallo identificados; se consideran críticos aquellos con un NPR >100. Se calculó también el NPR final (teórico) que se obtendría con las medidas propuestas y se rediseñó el proceso.

Palabras clave: Análisis modal de fallos y sus efectos, seguridad, calidad, riesgos, fórmulas magistrales.

Resultados: Se identificaron 6 subprocesos: recepción e interpretación de la prescripción, documentación, preparación de la ficha de elaboración, preparación del material, elaboración de la FM y acondicionamiento (envasado y etiquetado) y conservación. Se evaluaron 24 modos de fallo, con 38 causas y con efectos variables (gravedad 6-2). El subproceso con más modos de fallos con NPR >100 fue el de acondicionamiento y conservación. Las medidas de mejora más efectivas fueron: implantar refuerzo en la formación y dar estabilidad en el puesto al personal y desechar toda FM sin identificar.

Conclusiones: La metodología AMFE es una herramienta útil cuando se aplica a la elaboración de fórmulas magistrales. Su aplicación reduciría potencialmente el riesgo.

Failure mode effect analysis applied to magistral preparation

SUMMARY

Objectives: To identify the risks in the magistral preparation in order to improve the safety of the usual procedures.

Methods: We used the methodology Failure Mode Effect Analysis (FMEA). A multidisciplinary team identified potential failure modes of the procedure through a brainstorming. We assessed the impact associated with each failure mode with the Risk Priority Number (RPN), which involves three variables: occurrence, severity

and detectability. Improvement measures were established for all identified failure modes, those with RPN > 100 are considered critical. The final RPN (theoretical) that would result from the proposed measures was also calculated and the process was redesigned.

Results: The process was divided in six sub-processes: reception and interpretation of the prescription, documentation, preparation of the data-processing, material preparation, magistral preparation and con-

ditioning (packaging and labelling) and storage. 24 failure modes, with 38 cases and with varying effects (severity 6-2) were evaluated. The sub-processes with more failure modes with NPR >100 was the conditioning and storage. The most effective improvement measures were: implemented reinforcement training, train and stability in the post personnel and discard all magistral unidentified.

Conclusions: The FMEA methodology was a useful tool when applied to magistral preparation. It allowed us to reduce the risk significantly.

Key Words: Failure mode effect analysis, safety, quality, risk, master formulas.

Correspondencia:

Mercedes Galván Banqueri
C/ Manila, 2 - bloque 13, 5ªa
41020 Sevilla

Correo electrónico: mercedesgalvanbanqueri@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El Hospital Universitario Virgen del Rocío cuenta con un elevado volumen y variedad de elaboración de fórmulas magistrales (FM) desde el área de farmacotecnia, que son dispensadas tanto a pacientes ingresados como a pacientes ambulatorios. En el año 2014 se prepararon 511.762 fórmulas magistrales normalizadas, 936 fórmulas magistrales tóxicas, 77.533 fórmulas magistrales estériles y 2.190 preparados oficinales y reenvasados.

En dicho proceso intervienen distintos profesionales de la salud y distintas fases no exentas de riesgo (por ejemplo, la correcta identificación de las FM por el elaborador es fundamental). Además, cada vez se individualizan más los tratamientos y aumenta la complejidad de las FM. Esto unido a la enorme producción justifica la necesidad de emplear una herramienta que asegure que el medicamento llega al paciente en las mejores condiciones posibles.

La seguridad del paciente es un tema prioritario para los servicios sanitarios y constituye una actividad cada vez más compleja. Aún sabiendo que no se pueden eliminar los errores en su totalidad, sí podemos identificar cuáles son las situaciones que tienen más riesgo y plantear opciones de mejora para evitar que tengan consecuencias nocivas para el paciente¹.

En todos los proyectos de mejora emprendidos, la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos se contempla como una de las áreas fundamentales, ya que los errores de medicación son los tipos más frecuentes de errores y de los que se dispone de más información, fundamentalmente de aquellos que suceden en el ámbito hospitalario. Este hecho ha sido constatado en el Estudio Nacional de Efectos Adversos Ligados a la Hospitalización (ENEAS), cuyos hallazgos indican que un 37,4% de los eventos adversos detectados en pacientes ingresados estaban causados por medicamentos, de los que un 34,8% eran prevenibles².

Otros estudios realizados en España, centrados específicamente en analizar los eventos adversos prevenibles por medicamentos, han puesto de manifiesto también la elevada repercusión asistencial y económica de los errores de medicación. Así se ha observado que los errores de medicación pueden causar eventos adversos en el 1,4%³ de los pacientes hospitalizados y que motivan entre un 4,7% y un 5% de los ingresos hospitalarios^{4,5}. Estos datos dan idea de la gran trascendencia sanitaria que representan los errores de medicación en nuestro país y de la necesidad de desarrollar programas de mejora de la seguridad de los sistemas de utilización de los medicamentos de los hospitales.

La metodología AMFE constituye una herramienta de gestión de riesgos cuyo uso resulta de elevada utilidad para elaborar un plan de seguridad de la institución. Así, esta herramienta es recomendada por el Institute of Medicine y la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, como procedimiento para lograr la seguridad en los procesos sanitarios. El AMFE puede corregir problemas potenciales convirtiendo los procedimientos en más seguros y eficientes ya que puede identificar fracasos potenciales de los procesos antes de que sucedan, tiene utilidad tanto para la evaluación de un nuevo proceso antes de su aplicación como para evaluar el impacto de una medida o cambio propuesto para un proceso existente. Para aplicar el AMFE correctamente

y para que el resultado sea fiable, en el análisis debe participar un equipo multidisciplinario, compuesto por personas que tienen experiencia real en los procesos que se analizan. En Estados Unidos, el National Center for Patient Safety del Departamento de Veteranos junto con el Tenet Health System han desarrollado una herramienta basada en el AMFE, específicamente adecuado para la sanidad, denominada Health Care Failure Mode and Effect Analysis (HFMEA)⁶.

Esta metodología se encuentra implantada en el ámbito sanitario en otros países, especialmente en EEUU, con experiencias publicadas en distintos campos: selección de medicamentos, oncología^{7,8}. En España actualmente se considera una metodología novedosa que está recomendada y promovida por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencias de Calidad como por ejemplo la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía desde su Observatorio para la Seguridad del Paciente y, algunos grupos de trabajo de sociedades científicas⁹.

Por todo ello, el objetivo principal del presente trabajo es identificar los posibles riesgos, utilizando la metodología AMFE, en el procedimiento de elaboración de FM de un hospital de tercer nivel con el fin de mejorar la seguridad de los procedimientos habituales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo el análisis de los posibles riesgos se empleó la metodología AMFE, ya mencionada anteriormente. A continuación se describe detalladamente el procedimiento de trabajo durante la realización de este estudio.

El primer paso de todo AMFE es el establecimiento del equipo multidisciplinario encargado de realizar dicho análisis. En el grupo de trabajo se incluyeron las siguientes figuras:

- Asesor experto en metodología AMFE.
- Coordinador o líder de grupo encargado de la organización de las reuniones y de garantizar el correcto funcionamiento del equipo.
- Personas con experiencia y conocimientos de la unidad y del procedimiento objeto del AMFE.
- Personas con experiencia y conocimientos de la unidad pero con una menor vinculación al procedimiento objeto del AMFE.

Uno o varios de los anteriores roles podían recaer en un mismo miembro del equipo. Se decidió no incluir en el equipo a personal ajeno a la unidad por tratarse de la evaluación de un proceso interno.

El equipo estuvo formado por un total de ocho personas: dos farmacéuticos responsables del área de elaboración de fórmulas magistrales, un farmacéutico experto en la técnica AMFE, tres farmacéuticos residentes y dos técnicos de farmacia del área de fórmulas magistrales.

Se estableció una definición del proceso a evaluar y una descripción de los componentes. Este paso permitió una mayor comprensión del proceso a evaluar por parte del equipo. Consistió en delimitar claramente el proceso y describir todos y cada uno de los subprocesos que lo integran. En la definición de este proceso fueron claves las aportaciones del personal de la unidad (responsable de área, residente, técnico, enfermero y auxiliares). Para facilitar esta tarea se diseñó un diagrama de flujo, que permitió simplificar el proceso y dividirlo en sus respectivos subprocesos fundamentales.

Al tratarse de un proceso complejo, para facilitar el trabajo, se analizaron de forma independiente cada uno de los subprocesos descritos en el diagrama de flujo. Para cada uno de ellos, se identificaron los diferentes modos de fallo potenciales, entendiéndose por modo de fallo potencial toda forma en que es posible que un servicio o proceso falle. Del mismo modo, se identificaron las causas que podían originar los diferentes modos de fallo, así como los efectos que podrían tener en el paciente y/o sistema en caso de producirse. Para esta tarea se utilizó la técnica de la "tormenta de ideas" o "brainstorming", en su versión oral, que se desarrolló en diferentes fases:

1. Fase de generación de ideas, en la que cada miembro del grupo aportó sus ideas sin ningún tipo de censura por parte del resto del equipo.
2. Fase de clarificación, con la que se pretendía garantizar que todos los miembros del equipo comprendían claramente cada una de las aportaciones.
3. Fase de evaluación, llevada a cabo para eliminar las repeticiones y aportaciones fuera del ámbito tratado, así como para agrupar aportaciones afines.

Para calcular el impacto asociado a cada modo de fallo potencial se utilizó el Número de Prioridad de Riesgo (NPR), obtenido mediante una ecuación en la que intervienen tres variables:

- GRAVEDAD o impacto en el paciente y/o en el servicio (G).
- OCURRENCIA o probabilidad de ocurrir (O).
- DETECTABILIDAD o probabilidad de detectarlo en caso de ocurrir (D).

A continuación se muestra la ecuación que permitió obtener este Número de Prioridad de Riesgo:

$$NPR = G \times O \times D$$

Para asignar una puntuación numérica a la severidad, probabilidad de ocurrir y capacidad de detección de cada uno de los modos de fallo identificados se usaron las Escalas de Valoración de Gravedad, Ocurrencia y Detectabilidad proporcionadas por la Joint Commission (Tabla 1) que contemplan una puntuación de 1 a 10 para cada una de las variables.

Se establecieron medidas de mejora para todos los modos de fallo identificados aunque se consideraron puntos de especial interés aquellos con un NPR por encima de 100. Se calculó para estos puntos críticos el porcentaje de reducción de NPR y se consideró que las medidas de mejora serían útiles en aquellos con una re-

ducción teórica por encima del 50%. Estas medidas de mejora se incorporaron al proceso finalizando así el rediseño del mismo.

RESULTADOS

Se llevaron a cabo un total de cuatro reuniones a lo largo de un periodo de tres meses a las que acudieron todos los miembros del grupo.

Se identificaron un total de 6 subprocesos para el procedimiento de elaboración de FM: recepción e interpretación de la prescripción, documentación, preparación de la ficha de elaboración (FE), preparación del material y productos, elaboración de la FM y acondicionamiento (envasado y etiquetado) y conservación (Figura 1).

Se identificaron un total de 24 modos de fallo, con 38 causas asociadas y con efectos cuya gravedad varió entre 2 y 6. Para cada uno de ellos se consensuó el efecto, las posibles causas, el NPR inicial, la acción recomendada, y el NPR final (teórico).

El NPR inicial acumulado fue de 7.534 (Rango: 14-256) y tras las acciones recomendadas el NPR final acumulado fue de 4.990 (Rango: 14-100). Se obtuvieron puntuaciones de NPR por encima de 100 en 12 de los modos de fallo, considerados críticos. El subproceso con más modos de fallos con NPR >100 fue el de acondicionamiento y conservación, con un total de 5, y sólo los subprocesos de recepción e interpretación de la prescripción y el de documentación estuvieron exentos de puntos críticos (NPR >100).

Los principales modos de fallo detectados con NPR >100 y las acciones realizadas para eliminar sus causas quedan reflejados en la tabla 2.

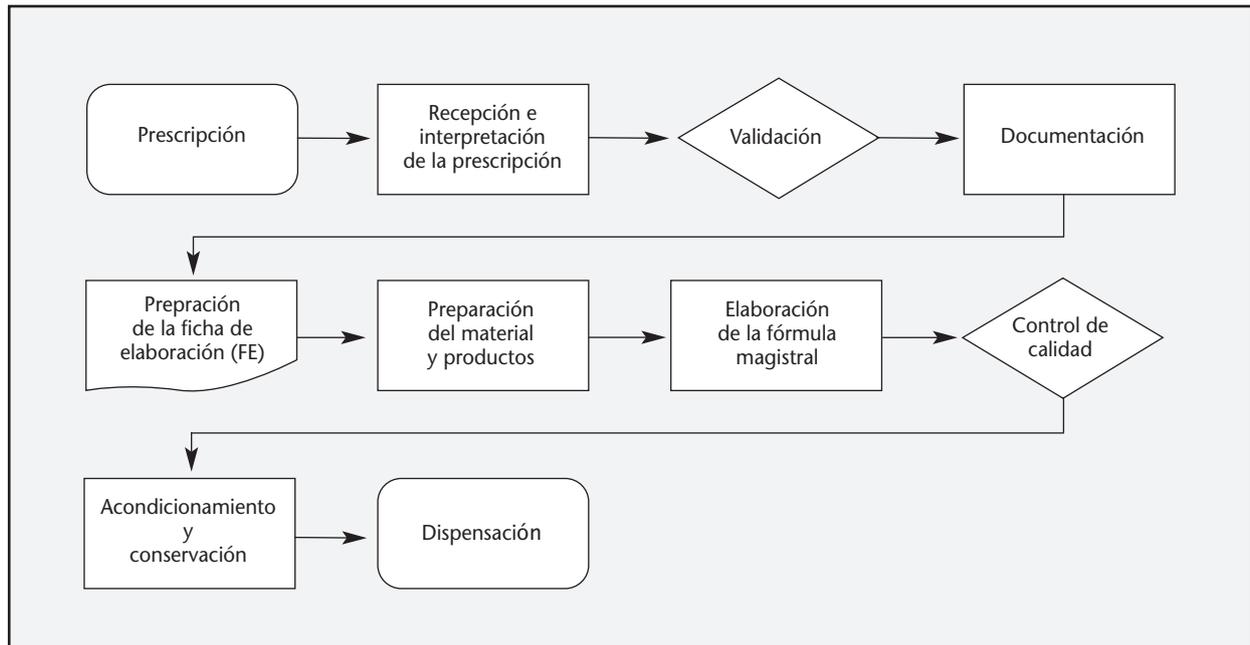
Por subproceso, los modos de fallo con NPR inicial >100 que sufrieron una mayor variación tras la implantación teórica (en un futuro se llevaría a cabo la práctica) de la medida de mejora fueron:

- Preparación de la FE: para "ausencia de FE por desconocimiento del Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT)" el NPR descendió de 256 a 84 tras implantar refuerzo en la formación.
- Elaboración: para "modus operandi incorrecto por incumplimiento del PNT" el NPR descendió de 140 a 24 tras capacitar, formar y dar estabilidad en el puesto al personal.
- Acondicionamiento/conservación: para "FM sin etiquetar" el NPR descendió de 250 a 100 tras protocolizar desechar toda FM sin identificar.

Tabla 1
Criterios de puntuación. Tablas de la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization

| Gravedad | Ocurrencia | Detección |
|---------------------|-------------------|-----------------|
| Menor (1-2) | Remoto (1-4) | Alta (1-4) |
| Moderada (3-4) | Infrecuente (5-6) | Moderada (5-6) |
| Mayor (5-8) | Ocasional (7-8) | Ocasional (7-8) |
| Catastrófico (9-10) | Frecuente (9-10) | Baja (9-10) |

Figura 1
Diagrama de flujo para el procedimiento de elaboración de FM



DISCUSIÓN

La utilización del método AMFE en el ámbito de la salud, es cada vez más frecuente^{7,8,10}. Sin embargo, y hasta donde los autores conocen, este es el primer trabajo que se ha realizado en un área hospitalaria para el proceso de elaboración de fórmulas magistrales. El constante aumento en número y complejidad de las mismas, así como la implicación de diverso personal durante su desarrollo, hace necesario un control exhaustivo de los procedimientos internos y una actitud proactiva para evitar o disminuir posibles errores. Así, el disponer de una herramienta de gestión de riesgos efectiva es de suma importancia, más aún si tenemos en cuenta la carga asistencial que soporta dicha unidad.

Nuestro estudio representa uno de los primeros trabajos publicados en nuestro país¹¹⁻¹⁴ de aplicación de AMFE a la elaboración de medicamentos; aunque existen estudios similares a nivel internacional, la aplicabilidad de estos AMFE es limitada por la escasa validez externa y las diferentes metodologías existentes¹⁵.

La metodología AMFE aplicada a todos los subprocesos que tienen lugar en la elaboración de fórmulas magistrales ha permitido disminuir el riesgo de forma importante, mostrándose como una herramienta útil para el análisis proactivo de dichos riesgos. La implementación de las acciones de mejora recomendadas reduciría el NPR acumulado considerablemente, lo cual también se observa en que la gran mayoría de modos de fallo considerados críticos, pasarían a tener NPR <100 tras el establecimiento de las recomendaciones. Por ello, el siguiente paso sería implementar dichas acciones y diseñar un estudio para conocer el impacto de las mismas.

Los subprocesos de preparación de la FE, elaboración de la FM y acondicionamiento y conservación son los que acumulan la mayoría de puntos débiles del sistema y son el objeto principal de las medidas de mejora. El modo de fallo que obtuvo un mayor NPR en nuestro análisis fue au-

sencia de FE por desconocimiento del PNT, lo que puso de manifiesto la importancia de impartir formación al personal implicado en este área. Esta acción de mejora, unida a la capacitación y estabilización del personal es la que se propone en la mayoría de los casos.

El presente trabajo no está exento de limitaciones. Dado que un AMFE depende de los miembros del grupo que examinan los fallos, sus resultados dependen de la experiencia previa de los miembros. Sin embargo, esto es minimizado por la composición multidisciplinaria del equipo¹⁶. Además, al realizarse en un centro concreto la validez externa del estudio es cuestionable, aunque muchos procesos y modos de fallos pueden ser comunes y resultar de utilidad en otras instituciones.

Por otra parte, la subjetividad de las escalas de valoración es uno de los aspectos más criticados de la metodología AMFE, por ello se utilizaron criterios explícitos para definir cada valor de la escala. En cualquier caso debemos recordar que la principal misión del AMFE es priorizar y no establecer valores numéricos.

En nuestro estudio esta metodología proactiva se ha complementado con métodos reactivos como el análisis de notificación de incidentes y el análisis causa raíz de sucesos centinela, formando parte de un sistema de gestión de riesgos de la unidad de farmacotecnia e integrado en el resto de la unidad de gestión clínica de farmacia y del hospital, aportando una visión ampliada y con un enfoque multifactorial.

CONCLUSIONES

La metodología AMFE es una herramienta útil en la detección de riesgos potenciales en el área de elaboración de fórmulas magistrales, dentro de la unidad de gestión clínica de farmacia de un hospital de tercer grado, así como en el diseño e implementación de acciones de mejora que repercuten en la calidad del proceso global.

Tabla 2
Por subprocesos, principales modos de fallo detectados con NPR >100 y las acciones realizadas para eliminar sus causas

| Subproceso | Modo de fallo | Causa | NPR inicial | Acciones de mejora | NPR final |
|---|--|--|-------------|---|-----------|
| Preparación de la FE | Ausencia de FE | Desconocimiento del PNT | 128 | Refuerzo en la formación sobre PNT a todos los niveles | 42 |
| Preparación de la FE | Ausencia de FE | Desconocimiento del PNT | 128 | Continuidad en el puesto de trabajo | 56 |
| Preparación de la FE | Ausencia de FE | Orden verbal | 180 | Rechazar órdenes verbales | 72 |
| Preparación de la FE | Ausencia de FE | Fallo técnico | 168 | Cumplimentar FE manualmente | 80 |
| Preparación de la FE | Ausencia de FE | Presión asistencial | 128 | Continuidad en el puesto de trabajo | 84 |
| Preparación de la FE | Ausencia de FE | FM sin documentación | 168 | Refuerzo en la formación sobre PNT a todos los niveles | 96 |
| Preparación de la FE | Ausencia de FE | Desconocimiento del PNT | 256 | Refuerzo en la formación sobre PNT a todos los niveles | 84 |
| Preparación de la FE | Guía no coincide con la petición | Desconocimiento del PNT | 140 | Refuerzo en la formación sobre PNT a todos los niveles | 60 |
| Preparación del material y productos | Selección errónea del principio activo | Desconocimiento | 126 | Refuerzo en la formación sobre PNT a todos los niveles | 72 |
| Elaboración de la FM | Error de pesada | Error de tara | 126 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 48 |
| Elaboración de la FM | Error de pesada | Falta de atención | 168 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 72 |
| Elaboración de la FM | Error de medida | Instrumental inapropiado | 150 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 48 |
| Elaboración de la FM | Error de medida | Interpretación errónea | 126 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 48 |
| Elaboración de la FM | Error de medida | Falta de atención | 168 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 72 |
| Elaboración de la FM | Modus operandi incorrecto | Interpretación errónea | 140 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 32 |
| Elaboración de la FM | Modus operandi incorrecto | Falta de atención | 112 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 48 |
| Elaboración de la FM | Modus operandi incorrecto | Desconocimiento | 160 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 24 |
| Elaboración de la FM | Modus operandi incorrecto | Incumplimiento | 140 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 24 |
| Elaboración de la FM | Contaminación cruzada | Material contaminado/Intercambio de material | 168 | Capacitación + Formación + Estabilidad | 90 |
| Acondicionamiento y conservación | FM sin etiquetar | Degradación de la etiqueta o despegado y reetiquetado | 250 | Protocolizar: Desechar cualquier FM sin identificar | 100 |
| Acondicionamiento y conservación | FM sin etiquetar | Presión asistencial | 175 | Protocolizar: Desechar cualquier FM sin identificar | 70 |
| Acondicionamiento y conservación | Etiqueta incorrecta en identificación de la FM | Interrupción del proceso global de la FM/Falta de atención | 210 | Protocolizar: Continuidad en el proceso de elaboración de la FM | 90 |
| Acondicionamiento y conservación | Etiqueta incorrecta en dosis de la FM | Falta de atención/Desconocimiento del protocolo | 147 | Formación del personal | 84 |
| Acondicionamiento y conservación | Etiqueta incorrecta en dosis de la FM | Falta de atención/Desconocimiento del protocolo | 147 | Protocolizar: etiquetas unificadas | 63 |
| Acondicionamiento y conservación | Ausencia de información escrita al paciente | No protocolizado | 180 | Completar los PNT con la hoja de información | 60 |
| Acondicionamiento y conservación | Ausencia de información escrita al paciente | No se adjunta a la FM | 100 | Adjuntar hoja de información en el acondicionamiento | 30 |
| Acondicionamiento y conservación | Información al paciente incompleta | Revisión insuficiente o deficitaria | 150 | Revisión de las hojas de información elaboradas | 50 |

FE: ficha de elaboración; FM: fórmula magistral; PNT: procedimiento normalizado de trabajo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editores. *To err is human: Building a safer health system*. Institute of medicine. Washington DC: National Academy Press; 1999.
2. Aranaz JM. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización (ENEAS 2005). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
3. Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Garrido Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin*. 2006;126:81-7.
4. Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil A, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp*. 2006;30:161-70.
5. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin*. 2002;118:205-210.
6. De Rosier J, Stalhandske, Bagian JP, Nuudell T. Using health care failure mode and effect analysis. The VA National Center for Patient Safety's Prospective Risk Analysis System. *J Qual Improvement*. 2002;248-67.
7. Pick AM, Massoomi F, Neff WJ, Danekas PL, Stoyich AM. A safety assessment tool for formulary candidates. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:1269-72.
8. Tilburg CM, Leistikow IP, Rademaker CMA, Bierings MB, van Dijk ATH. Health care failure mode and effect analysis: a useful proactive risk analysis in a pediatric oncology ward. *Qual Saf Health Care*. 2006;15:58-63.
9. Grupo GEPEM de la SEFH. Mejora de la seguridad del sistema de utilización de medicamentos: funciones del especialista en farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2005;29:384-8.
10. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care*. 2006;18:9-16.
11. Palacio Lapuente F, Hernandez Galindo M, Amezqueta Goni C, Lapuente Heppe I, Sola Saravia C. Managing the atrial fibrillation process: an integral approach. *Rev Calid Asist*. 2013;28:19-27.
12. Perez Lazaro JJ, Fernandez Ruiz I, Tejedor Fernandez M, Guerra de Hoyos JA, Jimenez Rodriguez M, de Pazzis Die de Ortega M, et al. Identifying and prioritising adverse episodes and failures related to patient safety in Pain Treatment Units. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2012;59:423-9.
13. Cañada Dorado A, Cardenas Valladolid J, Espejo Matorrales F, Garcia Ferradal I, Sastre Paez S, Vicente Martin I. Proyecto de mejora del Proceso de Atención Continuada domiciliaria en Atención Primaria: rediseño y AMFE. *Rev Calid Asist*. 2010;25:365-71.
14. Alonso-Ovies A, Alvarez-Rodriguez J, del Mar Garcia-Galvez M, Velayos-Amo C, Balugo-Huertas S, Alvarez-Morales A. Usefulness of failure mode and effects analysis to improve patient safety during the process of incorporating new nurses in an intensive care unit. *Med Clin*. 2010;135:45-53.
15. Goldspiel BR, De Christoforo R, Daniels CE. A continuous-improvement approach for reducing the number of chemotherapy-related medication errors. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57:S4-9.
16. Sánchez-Muñoz LA, Mayor-Toranzo E, Rodríguez-Martin C. Análisis modal de fallos y efectos del sistema de utilización de medicamentos. *Farm Hosp*. 2011. doi:10.1016/j.farma.2011.05.001.

EL DIAGNÓSTICO
NO TIENE
QUE SER
RARO

El Desafío Global del Diagnóstico de las Enfermedades Raras

El beneficio de un viaje diagnóstico
mejorado para los pacientes



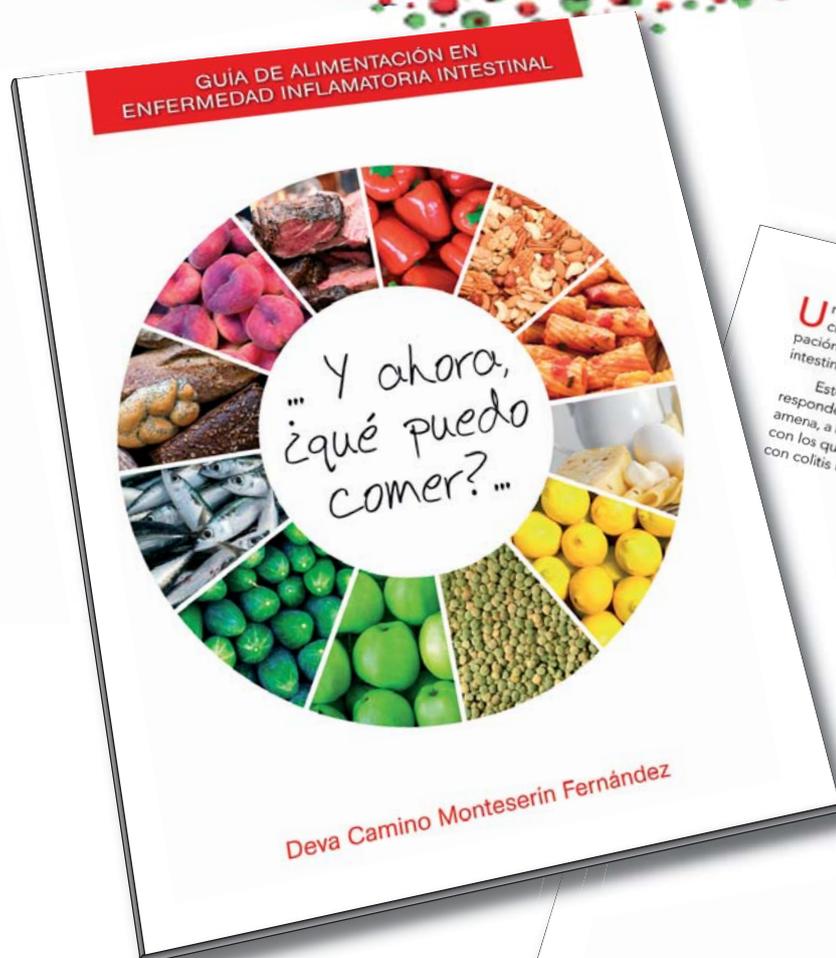
SH-ES/C-ANPROM/FDBU/16/0006. Fecha de preparación: Febrero 2016

Shire

To be as brave as the people we help.

www.enfermedadesraras-shire.com

Guía de alimentación en Enfermedad Inflamatoria Intestinal



Una de las principales preocupaciones de la sociedad actual es la relacionada con la alimentación como expresión de salud. Esta preocupación se acrecienta en aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Este libro, escrito por Deva Monteserin, bióloga experta en nutrición, responde a muchas de las inquietudes de nuestros pacientes. De lectura amena, a la vez que experta y documentada, responde a la dudas y dilemas con los que puede enfrentarse un paciente con enfermedad de Crohn o con colitis ulcerosa con absoluta profesionalidad.

Dra. Pilar Nos



Con la colaboración de



Descárgartela en Formato Digital



Originales

Evaluation of the efficiency of an automated dispensing cabinet (ADC) in a ward of internal medicine

Rev. OFIL 2016, 26;2:103-110

Fecha de recepción: 10/08/2015 - Fecha de aceptación: 25/10/2015

MONZÓN MORENO A¹, MERINO BOHÓRQUEZ V², VILLALBA MORENO A¹

1 Facultativo Especialista de Área. Farmacia de Hospital. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla (España)

2 Facultativo Especialista de Área. Farmacia de Hospital. Hospital Virgen Macarena. Sevilla (España)

SUMMARY

Objective: Evaluate the efficiency of automated dispensing cabinet (ADC) in a ward of internal medicine.

Methods: Cross-sectional study to compare the drug stock, order and organization of the drugs, existence of expired drugs and the drug consumption, in a year, on two wards of internal medicine. One of the wards had an AAD (Omniceil inc.) and the other had a ward stock system. We also performed a calculation of the time needed to pay-off the investment on the ADC.

Key Words: Efficiency [Mesh], hospitalization [Mesh], costs and cost analysis [Mesh], electrical equipment and supplies [Mesh].

Results: The drug stock in euros in the ward without ADC was 12,889 euros, while in the ward with ADC was 5,080 euros, a 60.58% lower. On the ward without ADC there were a large amount of deficiencies in the storage of drugs. The total number of individual drugs issued in the ward without ADC over a year was 68,686 units (87,240 euros), in the ward with ADC was 29,884 units (7,490 euros), a 56.49% lower (a difference of 13,750 euros, that is a 15.7% lower in euros). If the cost of the implementation of an

ADC in 5 years is 61,000 euros, it could be payed-off in 4.4 years, or 4.6 year assuming a 5% discount rate.

Conclusions: We have demonstrated that ADCs can reduce the drug stock and drug consumption on a ward of internal medicine during a year, compared with another ward with ward stock. The economic savings provided by the ADC can pay-off the investment 4.4 years. The ADC provides also other logistic benefits and in the order and organization of the drugs on the ward.

Evaluación de la eficiencia de un armario expendedor automático (ADC) en una sala de medicina interna

RESUMEN

Objetivo: Evaluación de la eficiencia de un armario automático de dispensación (AAD) en una planta de medicina interna.

Material y métodos: En este estudio se comparó el stock, la organización, la caducidad y el consumo de medicamentos en un año, en dos plantas de medicina interna. Una de las plantas se implementó un AAD (Omniceil inc.) y en la otra disponía del sistema de stock en planta. También se realizó una evaluación del tiempo neces-

Palabras clave: Eficiencia [Mesh], hospitalización [Mesh], costos y análisis [Mesh], equipos eléctricos y materiales de coste [Mesh].

sario para amortizar el coste de la implantación del AAD.

Resultados: El stock de medicamentos en la planta sin AAD fue de 12.889 euros, mientras que en la planta con AAD fue de 5.080 euros, un 60,58% menor. En la planta sin AAD se encontraron gran cantidad de deficiencias en el almacenamiento de los medicamentos, que no se encontraron en la planta con AAD. El número total de medicamentos consumidos en la planta sin AAD en un año fue de 68.686 unidades (87.240 euros), mientras que en la

planta con AAD fue de 29.884 unidades (73.490 euros), un 56,49% menor (una diferencia de 13.750 euros, un 15,7% menos en euros). Si el coste de implementación de un AAD en 5 años es de 61.000 euros, éste puede ser amortizado en 4,4 años.

Conclusiones: Hemos demostrado que los AADs reducen el stock y el consumo de medicamentos en una planta de medicina interna durante un año. El ahorro económico conseguido por el AAD puede amortizar la inversión realizada por el hospital en 4,4 años. Los AAD aportan otros beneficios logísticos y en la organización de los medicamentos en la planta.

Correspondencia:

Antonio Monzón Moreno
Avda. Concejal Alberto Jimenez Becerril, 26
(bloque 2, escalera 2, 3º-3)
41009 Sevilla
Correo electrónico: amonzonm2@gmail.com

INTRODUCTION

Automated dispensing cabinets (ADC) are a computerized drug storage device. ADCs allow drugs to be stored and dispensed near the point of care while the control and track the drug distribution. Hospital pharmacies have traditionally provided drugs to the wards through the ward-stock system. The ADCs are designed to replace non-automated ward stock storage and have facilitated the transition to alternative delivery models and more decentralized medication distribution systems. ADCs can improve patient safety and the accountability of the inventory, reduce costs and lead to increased nursing and patient satisfaction. Because automated dispensing cabinets track user access and dispensed medications, their use can improve control over medication inventory. The real-time inventory reports generated by many cabinets can simplify the filling process and help pharmacy track expired drugs. Furthermore, by restricting individual drugs –such as high-risk medications and controlled substances– to unique drawers within the cabinet, overall inventory management, patient safety, and medication security can be improved. Automated dispensing cabinets allow the pharmacy department to profile physician orders before they are dispensed.

Automated cabinets can also enable providers to record medication charges upon dispensing, reducing the billing paperwork pharmacy is responsible for. In addition, nurses can note returned medications using the cabinets' computers, enabling direct credits to patients' accounts. Since automated cabinets can be located on the nursing unit floor, nursing have speedier access to a patient's medications. Decreased wait time for medication can lead to less frustration for nursing staff and prevent conflict between the pharmacy and nursing staff. Also, shorter waiting time ensures improved patient comfort and care.

The most important thing a hospital pharmacy should enforce is the patient safety. Wrong drug and wrong dose errors are the most common errors associated with ADC use. Look-alike drug names and drug packages are common variables that lead to selection errors.

Automated dispensing cabinets (ADCs) are quickly becoming the solution of choice for point-of-care medication administration. By 2007, more than 80% of hospitals of USA had implemented them, according to the Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Their benefits include improved nurse access to medications, more efficient medication billing and inventory management, greater medication security, and potential reductions in medication errors.

In our study we are going to evaluate the efficiency of an ADC in a ward of internal medicine compared with a ward of very similar characteristic but with a ward stock system.

MATERIAL AND METHODS

We performed a cross-sectional study to compare the drug stock, order and organization of the drugs, existence of expired drugs and the drug consumption, in a year, on two wards of internal medicine. One of the wards had an ADC (Omnicell inc.) and the other ward had a ward stock system. We also performed a calculation of the time needed to pay-off the investment on the ADC.

The study was made in four parts:

1. Accounting of drug stock in euros, in both wards: On February, 20th, 2011 a cross-sectional accounting of the drug stock on both wards was made.

2. Order and organization of drugs and existence of expired drugs, in both wards: On February 20th, 2011, at the same time of the accounting, the order and organization in which the drugs were in each ward, was examined (correct identification, correct conservation, proper location, existence of expired drugs, etc.). Since this part was a qualitative study, no formal coding system was used, only YES or NO variables were used to evaluate every parameter.

3. Drug consumption in a year, in both wards: The drug consumption was evaluated from February 20th, 2011, till February 20th, 2012, in both wards. We calculated the number of individual drugs issued (number of tablets, capsules, vial, etc), the cost of the drugs consumed in each ward during a year. We also calculated the cost savings in drugs resulting from the implementation of the ADC during a year. On the ward without ADC, the data of drug consumption was obtained from the pharmacy department inventory management program. On the ward with ADC, data of the drug consumption was obtained from the computer system of the ADC.

4. Calculation of the time needed to pay-off the investment for the implementation of the automated dispensing cabinet: We calculated the cost of implementing the ADC on the ward and the time necessary to pay it off by the cost savings in drugs.

The study was carried out at Hospital Virgen Macarena in the city of Seville (Spain), this a public and tertiary hospital that belongs to the Andalusian Health Service (Andaluz de Salud), comparing two internal medicine wards on the 8th floor, the ward 8th-A had an ADC (model Color Touch, Omnicell inc.) and the ward 8th-B had a ward stock system.

The two wards served the same type of patients (internal medicine patients) and the physicians working on both wards were the same. The patients were randomly assigned to each ward based only in the availability of beds. This was because both wards belonged to the same department and to the same physicians, they were only fiscally separated by a door on the same floor. This was the perfect scenario to compare two groups were the only difference was the medicine distribution. Ward 8th - A had 29 beds and ward 8th-B had 27. The ADC was configured in Stocked Medications Level, we did not have implemented the Profile Medications Level or the Scheduled Medication Level by that time. The calculated drug stock and the drug consumption data were corrected to compensate for the difference in the number of beds between the two wards.

During the previous 3 years both wards had the same evolution on costs an 8% increase in costs every year.

The study variables were of two types:

Quantitative variables: drug stock and drug consumption in a year.

Qualitative variables: deficiencies on organization (that included: order and organization of the drugs, workflow processes and existence of expired drugs).

The drug stock on each ward was calculated using the costs of medicines that were paid by the hospital during the year of the study (2012-2013). To calculate the time

needed to pay-off the investment, we present it in two ways, one without a discount rate and second with a 5% discount rate.

The automated dispensing cabinets (ADCs) store and dispense the medication on the ward. The ADCs are electronically controlled and are integrated into the network of the hospital. The ADCs provides advantages, such as the automatic generation of orders for replenishment, medication control and safety in the prevention of medication errors. The ADCs can be configured at three different levels^{1,2}:

A.- Stocked Medications Level: This is the basic level, once the nurse accesses the cabinet, the cabinet displays the list of patients of the ward on the screen. After the nurse selects a patient, the cabinet displays the list of drugs stocked in the cabinet. The nurse can then remove the drugs for the patient. All of this is done without the need of a computerized prescription. Access can be restricted according to the user and the type of medication.

B.- Profile Medications Level: To issue a drug the automated dispensing cabinet (ADC) needs a computerized physician order. This requires the existence of an interface from an e-prescribing system that sends then computerized physician order to the ADC. Once the nurse has selected the patient from the screen, the cabinet displays the prescribed drugs for that patient. With this stage, the nurse can only remove drugs that are prescribed. The nurse can also have access to drugs that are not prescribed through another screen, but in this case a message of "drug not prescribed" will appear. In some cases and based on hospital processes, select medications are available as an "override" depending on the user or type of medication.

C.- Scheduled Medications Level: To remove a drug the ADC, the ADC can provide a filtered list of the physician orders based on the time frame that they are to be removed and administered to the patient. This is an advanced version of the profiling seen before. Once the nurse has selected the patient from the screen, the cabinet displays the list of prescribed drugs for that patient in that time frame. Once the drug is removed, it disappears from the list of drugs to be administered in that time frame and if the nurse returns the drug, it will reappear in the list based on time parameters determined by the hospital.

With each of these levels, there is increasing security and safety that is provided for ADC's.

In this study we compared the level of stocked drugs, the overall organization and workflow process associated with drugs, the existence of expired drugs and the consumption of the drugs in a year, in two wards of internal medicine at a tertiary hospital. We also made a calculation of the time necessary to pay-off the cost of the implementation of the ADC.

The study was made in four parts:

1. Accounting of drug stock in euros, in both wards: On February, 20th, 2011 a cross-sectional accounting of the drug stock on both wards was made.

2. Order and organization of drugs and existence of expired drugs, in both wards: On February 20th, 2011, at the same time of the accounting, the order and organization in which the drugs were in each ward, was examined (correct identification, correct conservation, proper location, existence of expired drugs, etc.).

3. Drug consumption in a year, in both wards: The drug consumption was evaluated from February 20th, 2011, till February 20th, 2012, in both wards. We calculated the number of individual drugs issued (number of tablets, capsules, vial, etc), the cost of the drugs consumed in each ward during a year. We also calculated the cost savings in drugs resulting from the implementation of the ADC during a year. On the ward without ADC, the data of drug consumption was obtained from the pharmacy department inventory management program. On the ward with ADC, data of the drug consumption was obtained from the computer system of the ADC.

4. Calculation of the time needed to pay-off the investment for the implementation of the automated dispensing cabinet: We calculated the cost of implementing the ADC on the ward and the time necessary to pay it off by the cost savings in drugs.

A narrative review was carried out using PUBMED, grey literature, including the web page of the Spanish Society of Hospital Pharmacy magazine, for studies published from 1992 to 2012.

RESULTS

The results have been divided into four parts according to the materials and methods:

1. Accounting of the drug stock in euros, in both wards:

The accounting of the stock of drugs on the ward without ADC was more complex since the work had to be done manually and the drugs were distributed on to different shelves. The accounting of the stock of drugs on the ward with ADC was obtained easily through the computer system of the ADC and all of the drugs were located in the same cabinet.

The drug stock in euros in the ward without ADC was 12,889 euros, while the drug stock in euros in the ward with ADC was 5,080 euros. Hence, the drug stock in the ward without ADC in euros is more than double than the ward with ADC, exactly, the drug stock in euros in the ward with ADC was a 60.58% lower.

2. Overall organization, workflow processes and existence of expired drugs, in both wards:

After reviewing the order and organization of the drugs and the existence expired drugs, on the ward with ADC and the ward without ADC, we found there was a large amount of deficiencies in the storage of drugs in the ward with out ADC (Table 1).

3. Drug consumption in a year, in both wards:

The data of the number of issued drugs and the drug consumption in the ward without ADC was obtained from the pharmacy department inventory management program. While on the ward with ADC, was obtained from the computer system of the ADC.

The number of individual drugs (tablets, capsules, vials, etc) issued in the ward without ADC over a year was in total 68,686 units, while in the ward with ADC over a year was 29,884 units. Hence, the total number of individual drugs issued on the ward without ADC was more than double than the ward with ADC. Exactly, the total number of drugs issued in ward with ADC was a 56.49% lower.

Table 1

| Deficiencies in the storage | | |
|--|-----|----|
| Not correct location | | |
| Some drugs were not placed in their correct bin | Yes | No |
| Several doses of the same drug were in the same bin | Yes | No |
| Different drugs were in the same bin | Yes | No |
| Same drugs were in different bins | Yes | No |
| There were compounding products in the bins of other drugs | Yes | No |
| There were chemical reactants in the bins of other drugs | Yes | No |
| In the area for oral drugs there were some for intravenous drugs and vice versa | Yes | No |
| Not correct identification or incomplete identification | | |
| There was a bin labelled "miscellaneous" with several drugs not included in the hospital formulary | Yes | No |
| Bins identified with a brand name contained drugs of various brand names, having the same active ingredient, but different excipients | Yes | No |
| Drugs with different active ingredient, although of similar effect, were placed in the same bin | Yes | No |
| Drugs of the same therapeutic group, but with different active ingredient, were placed in the same bin | Yes | No |
| Some of the labels of the bins did not indicate the dose of the drug or the pharmaceutical form | Yes | No |
| Some drugs were identified with initials, instead of the full name and dose | Yes | No |
| Some labels of bins that came off easily, leaving view of the old name of other drug | Yes | No |
| There was a large bin with drugs for patients who had been discharged from the hospital | Yes | No |
| In a bin there were mixed cut-out blisters in which the batch and the expiration date could not be found | Yes | No |
| There were bins that did not specify if it was for intravenous or intramuscular when this should be indicated | Yes | No |
| Bins were organized by alphabetical order of brand name, when the right organization should be in alphabetical order of active ingredient | Yes | No |
| There were drugs repacked in paper envelopes with the handwritten name and without specifying the dose or the batch or the expiration date | Yes | No |
| Not correct storage of the drugs | | |
| There were open bottles of syrups, solutions or open suspensions without the date of opening | Yes | No |
| Tablets fractionated or loose in the bins | Yes | No |
| Empty blisters in the bins | Yes | No |
| Expired drugs in bins along with drugs not expired | Yes | No |
| Not appropriate size of the bin or no bin for the drugs at all | | |
| With the larger stock volume, many bins did not fit into their boxes | Yes | No |
| Some drugs were on the shelves without a bin even though included on the hospital formulary | Yes | No |

Table 2

| The ten most consumed drugs on the ward without ADC | Amount |
|---|-----------------|
| Omeprazole 20 mg capsules | 10,094 capsules |
| Acetaminophen 500 mg tablets | 7,887 tablets |
| Acetylcysteine 200 mg sachets | 5,319 sachets |
| Lorazepam 1 mg tablets | 3,968 tablets |
| Ibuprofen 600 mg tablets | 3,817 tablets |
| Metamizol 575 mg capsules | 2,496 capsules |
| Simethicone 40 mg tablets | 2,450 tablets |
| Ranitidine 150 mg tablet | 2,413 tablets |
| Chlorhexidine 0.12% 12 ml sachets | 2,184 sachets |
| Clopidogrel 75 tablets | 2,085 tablets |

The cost of the drugs consumed (total drug consumption) on the ward without ADC was 87,240 euros over a year, while the cost of the drugs consumed (total drug consumption) on the ward with ADC was 73,490 euros over a year, indicating that there was a reduction in the drugs consumed during a year of 13,750 euros, what means a reduction of a 15.7% in drug consumption (Table 2).

The drug consumption was lower in the ward with ADC, than in the ward without ADC. The majority of the ten most consumed drugs were drugs of popular use, for mild diseases, OTC (over the counter) or those drugs which not require a prescription, except for the case of lorazepam and clopidogrel that require prescription.

The reduction in drug consumption of the ten most consumed drugs comparing the ward with ADC with the ward without ADC shows in table 3.

The consumption of injectable drugs was not affected by the implementation an ADC compared with the ward without ADC, the main difference was observed in the metamizol 2 gram vials, who presented a higher consumption in the ward with ADC than on the ward without ADC. The reason for this is probably because injectable drugs are not easy to use out of the hospital facility.

Other benefits provided by the implementation of an ADC was that the need for replenishment of the ward was reduced to only 3 times per week (in working days), com-

pared with the ward without ADC, which required daily replenishments (in working days). Also the ward without ADC had a high number orders for individual drugs, while in the ward with ADC there was no need for these orders.

4. Calculation of the time needed to pay-off the investment of the implementation for the automated dispensing cabinet:

The cost of our ADC was 45,000 euros, to this cost we added the cost of the maintenance carried out by the installation company, which included periodic reviews, replacement of hardware, replacement of drawers or shelves, computer maintenance (attention to computer incidents, integration of interfaces with the pharmacy programs) and the maintenance of the computer server that controls the ADC and its remote access, with a cost of about 2,000 euros per year for the maintenance of the ADC and 2,000 euros for the maintenance of the server. The cost of the maintenance the first year was free.

The cost of deployment and use of the ADC during the first year was 45,000 euros, the second year we estimate it would increased by 4,000 euros for the maintenance (total: 49,000 euros), the third year we estimate it would be increased by another 4,000 euros (total: 53,000 euros), the fourth year we estimate it would be increased by another 4,000 euros (total: 57,000 euros) and the fifth year we estimate it would be increased by another 4,000 euros (total: 61,000 euros).

Table 3

| The reduction in drug consumption of the ten most consumed drugs comparing the ward with ADC with the ward without ADC | Percentage of reduction |
|--|------------------------------------|
| Omeprazole 20 mg capsules | Dropped 45.8% in the ward with ADC |
| Acetaminophen 500 mg tablets | Dropped 55.7% in the ward with ADC |
| Acetylcysteine 200 mg sachets | Dropped 45.7% in the ward with ADC |
| Lorazepam 1 mg tablets | Dropped 38.3% in the ward with ADC |
| Ibuprofen 600 mg tablets | Dropped 55.7% in the ward with ADC |
| Metamizol 575 mg capsules | Dropped 25.4% in the ward with ADC |
| Simethicone 40 mg tablets | Dropped 51.8% in the ward with ADC |
| Ranitidine 150 mg tablet | Dropped 58.2% in the ward with ADC |
| Chlorhexidine 0.12% 12 ml sachets | Dropped 29.0% in the ward with ADC |
| Clopidogrel 75 tablets | Dropped 63.1% in the ward with ADC |

In the evaluation of the consumption of drugs we concluded that the ward with ADC achieved a reduction in drug consumption of 13,750 euros in the first year, we can assume that this reduction in consumption would be equal the following years.

If we divide the cost of the ADC during 5 years (61,000 euros, which is the cost of the ADC plus the maintenance) by the savings achieved by ADC per year (13,750 euros), it results in 4.4 years. This is the time we need to pay-off the investment of implementing this technology.

The costs can be calculated using the discount rate (also noun as bank rate). The discount rate refers to the interest rate used in discounted cash flow (DCF) analysis to determine the present value of future cash flows. Assuming a 5% discount rate, then if the cost of the ADC was 61,000 euros (45,000 euros from the cabinet plus 16,000 euros from the maintenance), the final cost increasing a 5% discount rate would be: 64,050 euros.

Again, if we divide the cost of the ADC during 5 years with the discount rate (64,050 euros, which is the cost of the ADC plus the maintenance) by the savings achieved by ADC per year (13,750 euros), it results in 4.6 years. This is the time we need to pay-off the investment of implementing this technology.

DISCUSSION

The pharmacy departments in hospitals are under continuous development, one of the most current develop-

ment lines is the automation of the dispensing process. There are publications about the benefits of the ADC in the ICU and emergency room areas. There are some other studies on the outpatient setting where the ADC have also demonstrated a benefit/cost ratio favourable. There is a need for publications on the implementation of ADC in areas of hospitalization in order to evaluate the effect of this technology in that area.

Poveda et al.³ evaluated the monetary impact when traditional drug floor stocks were replaced by automated drug dispensing systems (ADDS) in the intensive care unit and in the emergency room. They concluded that traditional floor stocks by ADDS in the intensive care unit and the emergency room produces a positive benefit/cost ratio (1.95).

Perez-Ruixo et al.⁴ evaluated the implementation of ADC in the emergency department of a tertiary hospital and concluded that the implementation of an automated dispensing system reduced the cost of the medication used. They found out that the cost of the medication used during the first three months of the year 2000 was a 13.64% lower than the cost in the same period during the previous year. This economical result is very similar to the one of our study, a reduction of a 15.7% in drug consumption, in our study was in an internal medicine ward.

Perez-Ruixo et al.⁵ published a study that does not evaluate the reduction in costs, but present some advantages of the ADC in the intensive care unit. They demon-

trated that during the first semester of 1996, a total of 442 drugs were consumed with a cost of 36 million pesetas. This included 92 drugs that accounted for 42% of the overall medication costs. The system showed a coverage of medical prescription close to 80% and after the training program, its use increased from 56.6% to 78.8%, and errors in dispensing medicines decreased from 18% to 5.7%. Concluding that the systems allow the pharmacist to increase his/her knowledge on the general and individualized use of medicines in the intensive care unit, to participate in therapeutic interchange activities, and to be involved in the individual pharmacotherapy of patients.

Zafra-Fernández et al.⁶ evaluated in economic terms, the effect of replacing traditional kits for the implementation of automated dispensing of medications in the Intensive Care Unit. Analyze the degree of acceptance of such change on the part of users. For the economic analysis they considered tangible direct and indirect costs resulting from the implementation: initial capital investment, cost of staff involved, the political cost of drug consumption. All these aspects were evaluated before and after implantation. The degree of user satisfaction was assessed using a standardized questionnaire. They concluded that the expenditure incurred on the initial investment could be quickly offset by the cost mainly referred to the politics of consumption of drugs, with a reduction of 24% over the previous delivery system. The cost in personal chapter was also reduced by 11%, and the cost per stay and cost / income fell by 26% and 30% respectively over the previous system. The evaluation questionnaire revealed that users were satisfied with the implementation and 84% of nurses would recommend it to other units. In this study they used an ADC from Omnicell similar to the one we used in our study, they reached a reduction of 24% in drug consumption, while we reached a reduction of a 15.7% in drug consumption, in our study was in an internal medicine ward.

Jorgenson et al.⁷ evaluated the implementation and analysis of an automated system for the distribution of medications and supplies in an ambulatory clinic setting. Distribution, charging and control of medications and supplies provided to ambulatory clinics is an issue that presents numerous problems for hospital pharmacy departments. A combined automated unit to handle both supplies and medications was studied as an alternative to traditional manual systems. Jorgenson et al found problems with their manual system. A comparative of revenue, medication and supply cost before and after automation was presented. A 7% increase in revenue, decreases in supply cost and improved medication expense documentation were noted with the automated system. As we have found in our study, the ward stock system presents numerous problems, also, their economical results are very similar to the one of our study, a reduction of a 15.7% in drug consumption, in our study was in an internal medicine ward.

Alvarez-Rubio et al.⁸ evaluated the effect of an automated dispensing system in the emergency department of a tertiary hospital. They concluded that the main benefit of this system was the information it provides on drug use. The implementation of the automated dispensing system increased the workload in the pharmacy department. The drug consumption in the emergency

department was reduced by 12% in 2001. In addition, the number of applications (orders) for drugs not included within the hospital formulary decreased. This economical result is very similar to the one of our study, a reduction of a 15.7% in drug consumption, in our study was in an internal medicine ward.

Tsao et al.⁹ conducted a literature search in MEDLINE, Embase, and all evidence-based medicine databases for the years 1992 to 2012 to identify English-language articles reporting on the use of ADC in hospital wards. Of 175 studies initially identified, 8 were retained for evidence synthesis. It appears that ADC were effective in reducing medication storage errors and the time that nurses spent taking inventory of narcotics and controlled substances. There was no definitive evidence that using ADC increased the time that nurses or pharmacists spent with patients, reduced medication errors resulting in patient harm, or reduced costs in Canadian hospitals. However, pharmacy technicians spent more time stocking the machines. The concluded that the ADC have limited potential to decrease medication errors and increase efficiencies, but their impact is highly institution-specific, and use of this technology requires proper integration into an institution's medication distribution process.

Limitations of our study should be considered when analyzing the results. Although the research of our study has reached its aims, there were some unavoidable limitations. First because of the time limit, this study was conducted only in a small size unit (two wards of internal medicine), therefore, to generalize the results for larger groups, the study should have involved more hospital wards and at different medical units. Its single-center nature limits its external validity. Further multi-center studies or single-center studies are necessary to verify the reproducibility of our results.

Another limitation of the study was that the measurements were made without blinding of the researcher, which has the potential for bias. Another limitation is that even though the patients were assigned to any of the wards without considering the presence of an ADC, we have not balanced or evaluated the type of patient, age or pathology in the two wards, there could be a bias in the groups.

CONCLUSIONS

The ADCs can reduce the drug stock and the drug consumption. The economic savings provided by the ADC can pay-off the investment made by the hospital in 4.4 years. The ADC provides also other logistic benefits and in the order and organization of the drugs on the ward.

Competing interests: The authors declare no conflicts of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Monzon Moreno A, Guerrero Aznar MD. Guía básica para la instalación de armarios automáticos de dispensación. OFIL 2010;20(1-2):18-30.
2. Monzon Moreno A. Nuevas tecnologías para la seguridad del paciente en farmacia hospitalaria. OFIL 2011; 21(1):32-9.
3. Poveda Andrés JL, García Gómez C, Hernández San Salvador M, Valladolid Walsh A. Análisis coste-beneficio

- de la implantación de los sistemas automáticos de dispensación de medicamentos en las Unidades de Críticos y Urgencias. *Farm Hosp.* 2003;27(1):4-11.
4. Perez-Ruixo JJ, Martínez G, Quintana V et al. Impacto farmacoeconómico de la implantación de un sistema de botiquín automatizado en la unidad de urgencias de un hospital general universitario. *Farm Hosp.* 2000; 24(6):390-7.
 5. Perez-Ruixo JJ, Pastor E, Juan J, Jiménez NV. Análisis de un sistema automatizado de dispensación individualizada de medicamentos en una unidad de cuidados intensivos. *Farm Hosp.* 1998;22:81-8.
 6. Zafra Fernández, JL, Isla Tejera B, Del Prado Llergo JR. An automatic dispensing system medications effect in pharmaceutical expenditure and satisfaction user level. *Enfermería Global* 2012;11(25):250-61.
 7. Jorgenson JA, Leiker T, Herzog C. Combined medication and supply automated delivery system in an ambulatory setting. *Hosp Pharm.* 2002;37(8):828-32.
 8. Alvarez Rubio JA, Martín Conde A, Alberdi Lens I. Evaluación de un sistema de dispensación en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2002;27(2):72-77.
 9. Tsao NV, Clifford L, Babich M, Shah K and Bansback NJ. Decentralized automated dispensing devices: systematic review of clinical and economic impacts in hospitals. 2014. *CJHP* (67)2:138-144.

Originales

Implantación de un modelo estandarizado de carros de medicación de anestesia

Rev. OFIL 2016, 26;2:111-116

Fecha de recepción: 15/06/2015 - Fecha de aceptación: 19/10/2015

COLÓN LÓPEZ DE DICASTILLO A¹, GÓMEZ GÓMEZ D¹, GIMÉNEZ PODERÓS T¹, VILLANUEVA EGUARAS MA², CRESPO HIDALGO M², VALERO DOMÍNGUEZ M¹

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria

2 Servicio de Anestesiología. Reanimación y Unidad del Dolor

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria (España)

RESUMEN

Objetivo: Descripción del proceso de estandarización de los carros de medicación de anestesia del área quirúrgica de un hospital terciario. Evaluación del grado de aceptación y funcionalidad del proyecto, por parte de los anestesiólogos que trabajan en este área, tras su implantación. **Material y método:** Proyecto multidisciplinar, en el que un farmacéutico hospitalario se integró en el Servicio de Anestesiología y Reanimación. Mediante la revisión de la disposición, consumo y criterios de utilización de fármacos por el anestesiólogo, se diseñó el nuevo modelo de disposición de medicamentos en el carro de anestesia. Tras su instauración, se comprobó su grado de adaptación y se evaluó, a través de una encuesta, su aceptación y viabilidad.

Palabras clave: Errores de medicación, anestesia, seguridad del paciente.

Resultados: Inicialmente, se observó una falta de consistencia en la organización, contenido y etiquetado de la medicación en los carros. Se diseñó una plantilla base, común a todos los carros, incluyendo variaciones específicas según la especialidad quirúrgica de cada quirófano. Así, se implantaron 4 plantillas: Cirugía General y especialidades, Cirugía Cardiovascular, Neurocirugía, y Oftalmología. La satisfacción global obtenida de las encuestas (n=40), fue de 8 puntos (máximo 10 puntos), valorándose positivamente (8 puntos) la capacidad del nuevo diseño para disminuir los errores de medicación.

Conclusión: La actual disposición de los fármacos en los carros de anestesia ha sido considerada válida por los anestesiólogos, constituyendo por tanto, una barrera más para disminuir la probabilidad de cometer errores de medicación.

Establishment of a standardized model of anesthesia medication drawers

SUMMARY

Purpose: To describe the process for introducing a standardized model for storing drugs inside the anesthesia medication drawers in the surgical area of a tertiary care hospital. Evaluation of the project's feasibility and acceptability, conducting a survey about anesthesiologists satisfaction with the standardization.

Materials and methods: Multidisciplinary project that was carried out by a pharmacist and the general anesthetic service. In the surgical-area, composition of the current anesthesia carts and

Key Words: Medication errors, anesthesia, patient safety.

medicines consumption were revised together with direct observation of the anesthesiologist's criteria when using medication in theatre. Thus, a new model was developed and applied. The accuracy of the adaptation to the model proposed was revised and anesthesiologists were asked to answer a survey about its practicability.

Results: Initially, a huge variability in the organization, contents and medication labeling was observed between all the medication drawers. So, a basic template including common and essential drugs was designed

with some variations in specific drugs, depending on the specialty of the theatre. Therefore, four complete templates, General Surgery and specialties, Neurosurgery, Cardiovascular Surgery and Ophthalmology, were created. Finally, anesthesiologists (n=40) valued with an 8 from a maximum of 10 points their global satisfaction with the project. Besides, its ability to decrease medication errors was also highly valued with 8 points. **Conclusion:** Standardization of the anesthesia medication drawers has become a new barrier that reduces the probability of medication errors, which has also been favourably considered by anesthesiologists.

Correspondencia:

Ana Colón López de Dicastillo
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Servicio de Farmacia)
Avda. Valdecilla, s/n
39008 Santander
Correo electrónico: acdicastillo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El error humano es un elemento clave en el ámbito sanitario ya que produce perjuicios en el paciente y por consiguiente, aumenta los costes en salud¹. Aquellos errores relacionados con la administración de medicamentos son particularmente críticos en anestesia, donde se manejan distintas vías de administración y un importante número de medicamentos de alto riesgo según la clasificación del ISMP².

A pesar de que en los últimos años se han desarrollado medidas³ para reducir la frecuencia de estos errores, su incidencia continúa siendo importante. Estudios prospectivos⁴ sugieren que se produce un error relacionado con la medicación por cada 133 procedimientos anestésicos. Asumiendo que el 1% de estos errores fuera perjudicial, durante una carrera profesional de 30 años, una media de dos pacientes sufriría graves consecuencias debido a un error de medicación.

Una de las causas más habituales por las que se ocasionan errores de medicación, es la selección incorrecta del fármaco a administrar^{5,6}. Un reciente estudio brasileño⁷ publicó los resultados de una encuesta en la que el 91,8% de los anestesiólogos entrevistados reconocía haber cometido errores de medicación, siendo el más frecuente, la selección inadecuada del fármaco (cometido por el 68,4% de ellos). Los principales factores que habían contribuido a ese error fueron: distracción, fatiga o lectura incorrecta de la ampolla.

Es, por tanto, necesario implementar acciones que disminuyan la probabilidad del error. Numerosos artículos y guías^{8,9} recomiendan, con un alto grado de evidencia, la estandarización de los carros de anestesia de un mismo hospital o área sanitaria y además, entre otras medidas, apoyar la presencia de un farmacéutico en el área quirúrgica, que se responsabilice de la gestión de medicamentos.

Con la finalidad de aplicar estos estándares en nuestro medio, se procedió a la integración de un farmacéutico en el equipo multidisciplinar del área quirúrgica.

Así, el objetivo de este trabajo es describir el proceso de estandarización de los carros de medicación de anestesia y analizar, mediante encuestas de satisfacción, su grado de aceptación y funcionalidad.

Figura 1
Modelo simplificado de colocación de medicación en los carros de anestesia



Como zonas comunes a todos los quirófanos se incluirían las dos primeras y última filas con fármacos de uso frecuente u ocasional respectivamente.

La zona variable (*) albergará diferentes medicamentos según la especialidad de cada quirófano.

MATERIAL Y MÉTODO

Este proyecto fue llevado a cabo en el área quirúrgica de un hospital terciario que cuenta con 23 quirófanos, divididos por especialidades, en los cuales se realizan una amplia variedad de cirugías. Cada quirófano dispone de un carro de anestesia cuyo contenido es repuesto diariamente desde un depósito de medicamentos ubicado en el área quirúrgica y abastecido por el Servicio de Farmacia (SF). El Servicio de Anestesiología y Reanimación (SAR) está formado por 63 anestesiólogos, que realizaron 17.621 procedimientos anestésicos (exceptuando Pediatría y Obstetricia) durante el año 2013¹⁰. La rotación de los anestesiólogos entre especialidades y/o quirófanos se produce con cierta frecuencia.

Durante 6 meses, un farmacéutico interno residente (F.I.R.), a tiempo completo, se integró en el equipo multidisciplinar del área quirúrgica. El proyecto se dividió en 3 etapas de desarrollo:

1. *Estudio de la situación inicial*: Revisión del consumo (datos del ejercicio 2013 obtenidos del programa de gestión del SF) de medicamentos del área quirúrgica, y del contenido inicial de los carros de medicación. Observación, a tiempo real, de criterios de utilización de fármacos por los anestesiólogos, y análisis descriptivo de errores en la disposición inicial de medicamentos en el carro.

2. *Diseño y estandarización de los carros de medicación*: La revisión de guías¹¹ sobre el correcto almacenamiento de fármacos permitió establecer unos criterios para el diseño (Figura 1) del cajón de medicación: 1) fármacos de uso frecuente y mayor relevancia clínica en la parte anterior del cajón, 2) retirada de fármacos irrelevantes o de bajo consumo, 3) separación de medicamentos con apariencia o nombre similar¹², y búsqueda de alternativas comerciales en el caso de medicamentos semejantes. Se presentó el proyecto ante el SAR, en sesión, donde se consensuó el contenido final de los carros. Previa implantación, se informó y formó al resto del equipo del área quirúrgica (auxiliares y enfermería) en la nueva disposición, reposición y mantenimiento de los carros de medicación.

3. *Revisión post-implantación*: Se comprobó la correcta adecuación del contenido final de los carros a lo establecido, con su consiguiente corrección de errores. Finalmente, se realizó una encuesta anónima y voluntaria a los anestesiólogos, con cinco preguntas específicas sobre la funcionalidad del proyecto, otra de satisfacción global y un campo de libre cumplimentación para sugerencias. Se utilizó una escala Likert desde 1 (peor puntuación) a 10 (mejor puntuación) para su valoración.

RESULTADOS

1. *Estudio de la situación inicial*: en el análisis descriptivo de errores se observó una falta de consistencia en la organización, contenido y etiquetado de la medicación en los carros: a) ubicación de fármacos de apariencia similar en cajetines contiguos en la mayoría de quirófanos (ej. atropina y adrenalina ampollas), b) cantidades excesivas de medicación por cajetín, imposibilitando en algunos casos la lectura de etiquetas identificativas o dificultando la apertura de los cajones (ej. hasta 20 ampollas de salbutamol por cajetín), c) ausencia de etiquetas identificativas o inconsistencia entre el etiquetado y el contenido del cajetín, d) presencia de medicamentos de hasta 10 especialidades farmacéuticas diferentes caducadas (ej. ranitidina 50 mg vial) y e) almacenamiento de medicamentos de nulo consumo (ej. furosemida 250 mg ampolla).

El consumo habitual de medicamentos revisado difería del tipo de medicación ubicada en los carros. Se encontraron hasta 74 fármacos diferentes, de los que 22 fueron retirados por escasa utilidad durante el procedimiento anestésico. Algunos fármacos, como Salbutamol 100 mcg inhalador, se reubicaron dentro del mismo quirófano (Tabla 1). Dada la amplia especialización de quirófanos, se procedió a su agrupación según tipo de cirugía y criterio de utilización de fármacos. Así, se diseñaron 4 plantillas (Tabla 2): Cirugía General y especialidades, Cirugía Cardiovascular, Neurocirugía y Oftalmología.

2. *Diseño de los carros de medicación*: la colocación de los medicamentos en el cajón se realizó según los siguientes criterios. Primero, se seleccionaron medicamentos comunes a los 23 quirófanos, situándolos en la misma posición en todos los cajetines de medicación. Asimismo, se dispuso una zona variable en la mitad del cajón, donde se incluyeron fármacos específicos según el tipo de plantilla y cirugía realizada en cada quirófano. Además, se agruparon según acción terapéutica similar (ej. antieméticos, analgésicos...) y, aquellos con un alto consumo (ej. Propofol 1%), se colocaron en la parte anterior del cajón. Para la identificación inequívoca de los fármacos se añadió en cada uno de los cajetines una etiqueta incluyendo nombre, por principio activo, y dosis o concentración según presentación comercial seleccionada. Finalmente, se revisó el diseño de todas las ampollas/viales, separando aquellas con apariencia similar (ej. atropina y adrenalina) o buscando alternativas comerciales con isoapariencia diferente (ej. midazolam 5 mg/ml y 15 mg/ml).

Una vez conseguida la aprobación del proyecto por parte de anesthesiólogos y coordinadores del SAR, se procedió a la estandarizar los carros de medicación de todos los quirófanos.

3. *Revisión post-implantación*: tras 30 días en funcionamiento, se revisaron los carros, analizando las discrepancias encontradas entre lo acordado y su situación real. La adecuación del contenido final, a lo establecido, fue alta (90% de fármacos bien ubicados). La mayoría de las discrepancias (86%), se debían a diferencias de stock respecto al fijado para cada fármaco. El 14% restante estaba causado, en orden de incidencia, por una incorrecta identificación (error en las etiquetas identificativas), omisión del medicamento o colocación errónea.

El número de anesthesiólogos encuestados fue de 40 (63% del total de anestesistas), disponiendo de 39 encuestas (Figura 2) ya que una de ellas fue anulada por cumplimentación incorrecta. La satisfacción global media obtenida fue de 8 puntos. Uno de los aspectos mejor valorados, fue la opinión generalizada de que la estandarización de los carros de medicación disminuye los errores de medicación (8 puntos) y facilita la localización del fármaco elegido (8,3 puntos). Sin embargo, se obtuvo una menor valoración en aspectos organizativos como la selección final de fármacos (7,8 puntos) y revisión de caducidades o roturas de ampollas (7,5 puntos). Como principales sugerencias, destacar, la necesidad de aumentar el stock de determinados fármacos y la revisión de la selección de anestésicos locales en quirófanos de Traumatología (plantilla de Cirugía General y especialidades).

DISCUSIÓN

A pesar de que la anestesiología es una especialidad médica líder en coordinar medidas para la seguridad del pa-

ciente¹³, la probabilidad de cometer un error relacionado con la medicación continúa existiendo¹. La gravedad que pueden ocasionar estos errores obliga a extremar la precaución y procurar aproximarse al riesgo cero. Dado que la localización de la medicación es clave en la selección correcta del fármaco, la estandarización del contenido de los carros de medicación es una estrategia frecuentemente recomendada^{4,8,9}. Así, se esperan reducir los posibles errores de selección, minimizar la confusión y maximizar la eficiencia en la búsqueda del fármaco adecuado.

En 2009, se desarrolló en Canadá¹¹ un modelo similar con algunas diferencias sustanciales. En ese caso, no se contó con la participación de un farmacéutico dentro del equipo, realizándose la revisión de los carros mediante cuestionarios entregados a anesthesiólogos de cada centro. Un análisis de situación, por parte de un farmacéutico con formación externo al SAR, aporta una valoración objetiva y crítica de la situación basal de los carros de medicación, enriqueciendo el estudio y facilitando la implantación del nuevo modelo. Al igual que ocurre en el trabajo de Shultz *et al.*, en los quirófanos confluyen una amplia variedad de especialidades quirúrgicas que requieren de medicación específica para la realización de cada procedimiento anestésico. Es por ello, necesario introducir variaciones dentro de un mismo modelo de colocación de la medicación. Esto se solventó con el diseño de varias plantillas, partiendo de una base principal de características comunes.

Habitualmente, el papel del farmacéutico en el área quirúrgica se centra en el manejo de la medicación pre y post-cirugía¹⁴. Sin embargo, en este caso, la integración del farmacéutico en el SAR permitió establecer puntos de consenso e intercambio de información, obteniendo resultados productivos para ambos. Esta incorporación en el equipo multidisciplinar, le permite desarrollar sus habilidades y conocimientos en la selección y gestión de medicamentos valorando su seguridad, aspecto y lugar de utilización a la hora de adquirir diferentes marcas comerciales aplicando, así, importantes criterios de seguridad. Además, esta integración cobra especial importancia a la hora de solventar y tramitar los problemas que ocasionan, cada vez con más frecuencia, los desabastecimientos de medicamentos a nivel internacional. En consecuencia, se ha obtenido un alto grado de satisfacción por el SAR.

Como principal limitación del proyecto, mencionar la imposibilidad de medir cuantitativamente el beneficio obtenido tras la implantación de estos nuevos modelos. Sin embargo, la realización de encuestas permite realizar una valoración cualitativa de este beneficio. Por otro lado, en un futuro, sería interesante extender este proyecto a otros servicios como Endoscopias o Radiología donde también se trabaja con carros de medicación de anestesia. Además, se trata de un proyecto activo que requerirá mantener una comunicación estrecha entre el SF y SAR, y que precisará de revisiones anuales y modificaciones, como por ejemplo, posibles aumentos de stock de determinados medicamentos, según las sugerencias obtenidas de las encuestas.

En conclusión, la estandarización, tanto en calidad como en cantidad, de la ubicación de medicamentos en los carros de anestesia, según especialidades quirúrgicas, es una medida ampliamente aplicable, que cuenta con un alto grado de aceptación por parte de los anesthesiólogos, para reducir la incidencia de errores de medicación. Futuras revisiones del modelo serán necesarias para evaluar el cumplimiento y resultados de este proyecto.

Tabla 1
Listado de medicación encontrada, inicialmente, en el cajón de anestesia de los carros de medicación de los 23 quirófanos y consumo de unidades en el año 2013

| Medicamento | Consumo anual | Medicamento | Consumo anual | Medicamento | Consumo anual |
|-----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|
| *Adenosina 6 mg | 50,00 | Adrenalina 1 mg | 3.090,00 | Amiodarona 150 mg | 305,00 |
| Atropina 1 mg | 9.400,00 | **Bicarbonato sódico 1M | 660,00 | *Bupivacaína 0,25% con adrenalina | 230,00 |
| *Bupivacaína 0,25% sin adrenalina | 132,00 | *Bupivacaína 0,5% con adrenalina | 355,00 | Bupivacaína 0,5% sin adrenalina | 524,00 |
| *Bupivacaína 0,75% sin adrenalina | 80,00 | Bupivacaína hiperbara 0,5% | 2.123,00 | *Butilescopolamina bromuro 20 mg | 45,00 |
| Calcio cloruro 1 g | 1.275,00 | *Cotrimazol 800/160 mg | 111,00 | Dexametasona 4 mg | 1.269,00 |
| *Dexametasona 40 mg | 45,00 | *Dexclorfeniramina 5 mg | 40,00 | Dexketoprofeno 50 mg | 4.550,00 |
| Diazepam 10 mg | 25,00 | Digoxina 0,25 mg | 50,00 | Droperidol 2,5 mg | 390,00 |
| Efedrina 50 mg | 5.195,00 | Esmolol 100 mg | 136,00 | *Etomidato 20 mg | 45,00 |
| Etomidato lipuro 20 mg | 1.037,00 | Fenilefrina hidrocloreuro 10 mg | 945,00 | Fenitoína 250 mg | 25,00 |
| Flumazenilo 0,5 mg | 35,00 | Furosemida 20 mg | 1.275,00 | *Furosemida 250 mg | 104,00 |
| Glucosa sol. 50% | 101,00 | Heparina sódica 1% | 8336,00 | *Heparina sódica 5% | 50,00 |
| Hidrocortisona 100 mg | 405,00 | Ketamina 500 mg | 44,00 | Levetiracetam 500 mg | 190,00 |
| **Levobupivacaína 0,2% | 650,00 | **Levobupivacaína 0,5% | 580,00 | **Levobupivacaína 0,7% | 160,00 |
| Lidocaína 1% | 892,00 | Lidocaína 2% | 9.984,00 | Lidocaína 5% | 1.308,00 |
| *Magnesio sulfato 1,5 g | 405,00 | Mepivacaína 1% | 1.500,00 | Mepivacaína 2% | 4.134,00 |
| Metamizol 2 g | 600,00 | *Metilprednisolona 8 mg | 27,00 | Metilprednisolona 20 mg | 310,00 |
| Metilprednisolona 40 mg | 796,00 | Metoclopramida 10 mg | 900,00 | *Metoprolol 5 mg | 30,00 |
| Midazolam 5 mg | 8.040,00 | Midazolam 15 mg | 730,00 | Naloxona 0,4 mg | 300,00 |
| Neostigmina 2,5 mg | 2.598,00 | *Nifedipino 10 mg cápsula | 20,00 | *Nitroglicerina 5 mg parche | 20,00 |
| *Nitroglicerina 10 mg parche | 13,00 | *Nitroglicerina 15 mg parche | 10,00 | Noradrenalina 10 mg | 850,00 |
| Omeprazol 40 mg | 4.570,00 | Ondansetrón 4 mg | 4.700,00 | Prilocaina hiperbárica 2% | 160,00 |
| Propofol 1% | 8.472,00 | **Propofol 2% | 780,00 | *Ranitidina 50 mg | 20,00 |
| Salbutamol 500 mcg | 108,00 | **Salbutamol 100 mcg inhalador | 186,00 | *Teofilina 200 mg | 45,00 |
| Tiopental sódico 0,5 g | 60,00 | Tramadol 100 mg | 870,00 | Urapidilo 50 mg | 985,00 |
| Verapamilo 5 mg | 140,00 | *Vitamina K1 10 mg | 115,00 | | |

Todas las presentaciones farmacéuticas son ampollas/viales exceptuando los casos en los que se especifica otra forma farmacéutica distinta.

*Medicación retirada del cajón de anestesia del carro de medicación, al almacén general.

**Medicación retirada del cajón de anestesia del carro de medicación, con ubicación en quirófano.

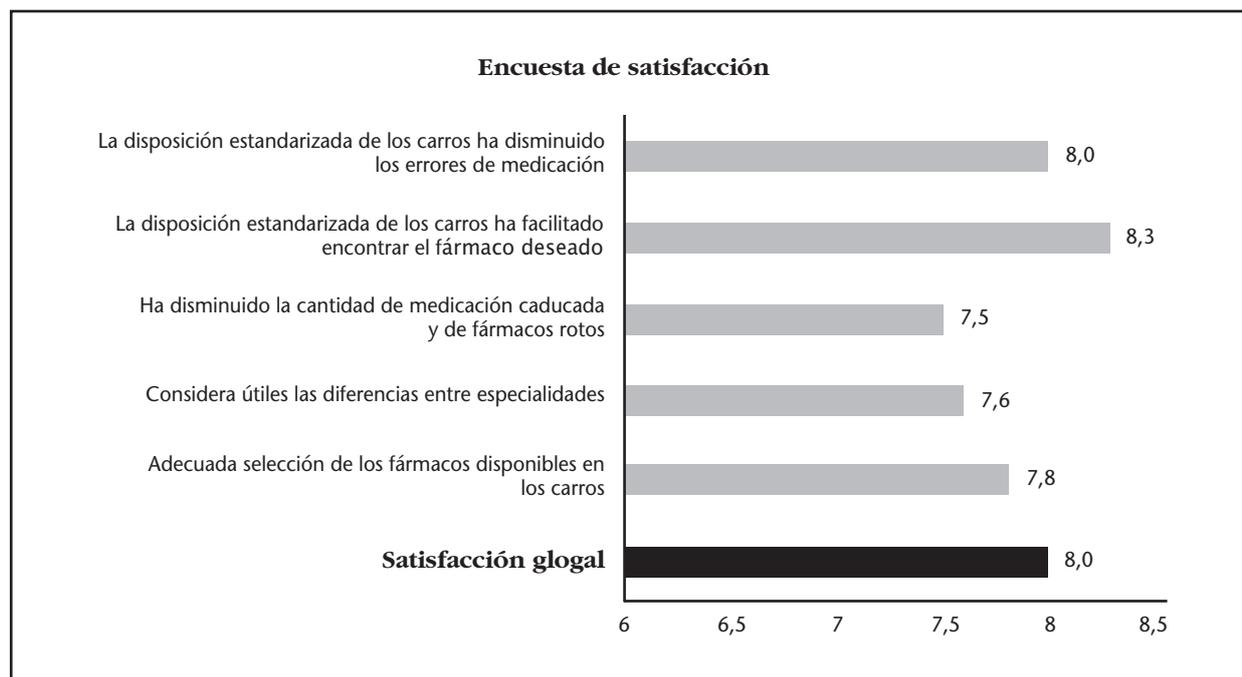
Tabla 2
Medicación ubicada en el cajón de medicación del carro de anestesia por plantilla

| Fármaco (ampolla/vial intravenoso) | Plantilla 1 | Plantilla 2 | Plantilla 3 | Plantilla 4 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Adrenalina 1 mg ampolla | | | | |
| Amiodarona 150 mg ampolla | | | | |
| Atropina 1 mg ampolla | | | | |
| Bupivacaína 0,5% sin adrenalina ampolla | | | | |
| Bupivacaína hiperbara 0,5% ampolla | | | | |
| Calcio cloruro 1g ampolla | | | | |
| Dexametasona 4 mg ampolla | | | | |
| Dexketoprofeno 50 mg ampolla | | | | |
| Diazepam 10 mg ampolla | | | | |
| Digoxina 0,25 mg ampolla | | | | |
| Droperidol 2,5 mg ampolla | | | | |
| Efedrina 50 mg ampolla | | | | |
| Esmolol 100 mg vial | | | | |
| Etomidato lipuro 20 mg ampolla | | | | |
| Fenilefrina hidrocloreuro 10 mg ampolla | | | | |
| Fenitoína 250 mg ampolla | | | | |
| Flumazenilo 0,5 mg ampolla | | | | |
| Furosemida 20 mg ampolla | | | | |
| Glucosa sol. 50% ampolla | | | | |
| Heparina sódica 1% vial | | | | |
| Hidrocortisona 100 mg ampolla | | | | |
| Ketamina 500 mg vial | | | | |
| Levetiracetam 500 mg vial | | | | |
| Lidocaína 1% ampolla | | | | |
| Lidocaína 2% ampolla | | | | |
| Lidocaína 5% ampolla | | | | |
| Mepivacaína 1% y2% ampolla | | | | |
| Metamizol 2 g ampolla | | | | |
| Metilprednisolona 20 y 40 mg ampolla | | | | |
| Metoclopramida 10 mg ampolla | | | | |
| Midazolam 5 mg ampolla | | | | |
| Midazolam 15 mg ampolla | | | | |
| Naloxona 0,4 mg ampolla | | | | |
| Neostigmina 2,5 mg ampolla | | | | |
| Noradrenalina 10 mg ampolla | | | | |
| Omeprazol 40 mg vial | | | | |
| Ondansetrón 4 mg ampolla | | | | |
| Prilocaína hiperbárica 2% ampolla | | | | |
| Propofol 1% ampolla | | | | |
| Salbutamol 500 mcg ampolla | | | | |
| Tiopental sódico 0,5 g vial | | | | |
| Tramadol 100 mg ampolla | | | | |
| Urapidilo 50 mg ampolla | | | | |
| Verapamilo 5 mg ampolla | | | | |

Plantilla 1: Cirugía General, Urología, Cirugía Plástica, Cirugía Torácica, Maxilofacial, Otorrinolarigología, Traumatología y Urgencias.
 Plantilla 2: Cirugía Cardiovascular, la medicación ocupa dos cajones del carro ya que contiene más fármacos. Plantilla 3: Neurocirugía.
 Plantilla 4: Oftalmología.

 Medicación disponible por plantilla  Medicación no disponible

Figura 2
Puntuación media obtenida de las encuestas realizadas a los anestelistas



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington DC (EE.UU): National Academies Press; 2000.
- Ministerio Sanidad y Consumo del Gobierno de España. Plan de calidad del sistema nacional de salud: prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo. 2007 Dec.
- Ministerio de Sanidad y Política Social del Gobierno de España. Informes, estudios e investigación 2009: Bloque quirúrgico. Estándares y recomendaciones. 2010 Ene.
- López-Rabassa SI, Paz-Estrada C, López-Lazo S, González-Rodríguez GS, Rabassa SN. Error relativo a medicamentos en Anestesiología. ¿Cuál es la problemática? *Rev Mex Anest.* 2012;35(4).
- Abeysekera A, Bergman IJ, Kluger MT, Short TG. Drug error in anaesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian Incident Monitoring Study. *Anaesthesia.* 2005;60(3):220-7.
- Orser BA, Chen RJ, Yee DA. Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners. *Can J Anaesth.* 2001;48(2):139-46.
- Erdmann TR, Garcia JH, Loureiro ML, Monteiro MP. Profile of drug administration errors in anesthesia among anesthesiologists. *Rev Bras Anesthesiol.* 2014 [citado el 03-12-2014].
- Jensen LS, Merry AF, Webster CS, Weller J, Larsson L. Evidence-based strategies for preventing drug administration errors during anaesthesia. *Anaesthesia.* 2004;59(5):493-504.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on surgery and anesthesiology pharmaceutical services. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999 (update 2003);56(9):887-95.
- Memoria de actividad asistencial del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Disponible en: http://www.humv.es/estatico/docs2013/DATOS_memoria_2013.pdf.
- Shultz J, Davies JM, Caird J, Chisholm S, Ruggles K, Puls R. Standardizing anesthesia medication drawers using human factors and quality assurance methods. *Can J Anaesth.* 2010;57(5):490-9.
- Eichhorn JH. APSF Hosts Medication Safety Conference. *Journal of APSF.* 2010;25(1):1-20. Disponible en http://www.apsf.org/newsletters/pdf/spring_2010.pdf.
- Cooper JB, Gaba D. No myth: anesthesia is a model for addressing patient safety. *Anesthesiology.* 2002; 97(6):1335-7.
- Chevalier B, Neville HL. Evaluating clinical pharmacy services on a surgical patient-care area: a nurses' satisfaction survey. *Int J Pharm Pract.* 2011;19(1):61-9.

Originales

Interacciones farmacológicas y recomendaciones terapéuticas en pacientes tratados con abiraterona

Rev. OFIL 2016, 26;2:117-122

Fecha de recepción: 08/06/2015 - Fecha de aceptación: 03/01/2016

CARO-TELLER JM, CORTIJO-CASCAJARES S, ESCRIBANO-VALENCIANO I, CAMPO-ANGORA M, FERRARI-PIQUERO JM
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

RESUMEN

Objetivos: Identificar, describir y establecer recomendaciones terapéuticas para las interacciones farmacológicas entre abiraterona y la medicación concomitante de pacientes con cáncer de próstata metastásico.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluye todos los pacientes tratados con abiraterona durante el año 2014. Se registraron edad y medicación domiciliaria concomitante. Las interacciones se identificaron utilizando la herramienta Lexi-Interact™ y se clasificaron en tres categorías (leve, moderada y grave) según su relevancia clínica. Se analizó el mecanismo de acción de cada interacción y se determinaron los fármacos más implicados. Se establecieron las siguientes recomendaciones generales: monitorizar el tratamiento (para las interacciones leves), considerar la sustitución terapéutica (para las moderadas) y evitar la asociación (para las graves).

Palabras clave: Abiraterona, próstata, interacción.

Resultados: Se incluyeron 38 pacientes. La mediana del número de fármacos administrados concomitantemente fue 10 (rango: 2-17). Se registraron 90 interacciones con abiraterona, pertenecientes a 43 fármacos diferentes. El 81,58% de los pacientes presentó al menos una interacción potencial. La mediana de interacciones por paciente fue 2 (rango: 0-6). La distribución de las interacciones en función de su relevancia fue: 65 leves (72,22%), 22 moderadas (24,44%) y 3 graves (3,34%). Los principales mecanismos de acción de las interacciones detectadas se basaron en la inhibición por abiraterona del CYP3A4 (28,6%), CYP2D6 (16,7%), CYP2C9 (11,9%) y de la glicoproteína-P (21,4%).

Conclusiones: La mayor parte de los pacientes presentaron al menos una interacción potencial entre su tratamiento domiciliario y abiraterona. Las interacciones analizadas se deben principalmente al efecto inhibidor de abiraterona sobre múltiples vías de metabolización.

Pharmacologic interactions and therapeutics recommendations in patients treated with abiraterone

SUMMARY

Objective: To identify, describe and establish therapeutic recommendations for the pharmacologic interactions between abiraterone and concomitant medication of patients with metastatic prostate cancer.

Material and method: A retrospective observational study was carried out including all patients treated with abiraterone during 2014. Age and concomitant medication were the variables recorded. The interactions were identified using the Lexi-Interact™ software tool and they were classified into three categories

(minor, moderate and major) according to their clinical relevance. The mechanism of action of each interaction was analyzed and the drugs which were more involved were determined. The following general recommendations were established: to monitor treatment (for minor interactions), to consider therapeutic substitution (for moderate) and to avoid association (for major). **Results:** A total of 38 patients were included. The median number of drugs administered concomitantly was 10 (range: 2-17). 90 interactions with abiraterone were recorded of 43 different

Key Words: Abiraterone, prostate, interaction.

drugs. The 81.58% of patients had at least one potential interaction. The median of interactions per patient was 2 (range: 0-6). The distribution of interactions based on their relevance were 65 minor (72.22%), 22 moderate (24.44%) and 3 major (3.34%). The inhibitions of multiple metabolic pathways as CYP3A4 (28.6%), CYP2D6 (16.7%), CYP2C9 (11.9%) and P-glycoprotein (21.4%) by abiraterone was the main mechanism of action.

Conclusions: The majority of patients had at least one potential interaction between their home treatment and abiraterone. The interactions analyzed were mainly due to the inhibitory effect of abiraterone on multiple metabolic pathways.

Correspondencia:

José Manuel Caro-Teller

C/ Uruguay, 8 - 10º D

28822 Coslada (Madrid)

Correo electrónico: josemanuel.caro@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el más frecuente en la población masculina occidental, con 27.853 casos nuevos en España en 2012 lo que supone un 12,9% del total de cánceres diagnosticados. En la población general, es la quinta neoplasia maligna con mayor mortalidad y la tercera entre la población masculina (5.481 casos en 2012)¹.

Así como en su momento los taxanos supusieron un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de próstata; el descubrimiento de la síntesis de andrógenos de origen extratesticular por las propias células cancerosas, ha dado lugar a la investigación de una nueva generación de fármacos antiandrogénicos que están proporcionando una nueva estrategia terapéutica para esta enfermedad. El primer agente comercializado de este grupo es el acetato de abiraterona, cuyo mecanismo de acción se basa en su potente, selectiva e irreversible capacidad inhibitoria de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17); la cual cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona respectivamente². Esta enzima es fundamental para la síntesis de andrógenos en testículos, glándulas suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. Con la inhibición en una fase tan temprana se reducen los niveles de testosterona a valores nanomolares³.

Abiraterona es una molécula con una formulación oral que si originalmente fue aprobada por las agencias reguladoras para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) que han progresado a un régimen basado en taxanos, en la actualidad su indicación se ha ampliado a pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos en los cuales la quimioterapia aún no está clínicamente indicada⁴. La ampliación de su indicación ha permitido que especialidades médicas como Oncología Radioterápica y Urología puedan prescribirlo bajo los criterios indicados, sin necesidad de que el paciente sea derivado al oncólogo.

Los avances diagnósticos, quirúrgicos y farmacológicos han permitido que la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata haya aumentado sustancialmente en los últimos años, tanto que en la actualidad, la supervivencia de la enfermedad a los 5 años es del 76-80% para todos los estadios en global⁵. La larga supervivencia junto con el envejecimiento de la población, nos lleva a un escenario en el que dos tercios de los pacientes con cáncer de próstata son mayores de 65 años. Por tanto, la mayoría de los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento con abiraterona, son varones de edad media o avanzada; generalmente con tratamientos concomitantes para patologías crónicas de base.

La polimedicación aumenta la probabilidad de que aparezca una interacción farmacológica (IF). Se define IF como la influencia que un fármaco ejerce sobre otro cuando se administran juntos, desencadenando un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos⁶. Se estima que el riesgo potencial de sufrir una IF es del 70% en pacientes que toman cinco fármacos al mismo tiempo y asciende a un 100% si se toman siete⁷. Dichas IF pueden ser meramente teóricas sin consecuencias clínicas para el paciente o llegar a desencadenar procesos graves⁸. Unas IF muy relevantes son las que varían los niveles plasmáticos de fármaco: un aumento de los niveles plasmáticos puede generar una toxicidad excesiva y una disminución muy probablemente conllevará una respuesta terapéu-

tica insuficiente⁶. En el caso de los antineoplásicos orales, la repercusión de una IF puede ser trascendental, ya que si tiene la relevancia suficiente puede llevar al fracaso del tratamiento y tener impacto incluso en la supervivencia de los pacientes⁹.

El presente estudio tiene como objetivo identificar, describir y establecer recomendaciones terapéuticas para las interacciones farmacológicas entre abiraterona y la medicación concomitante de pacientes con cáncer de próstata metastásico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluye a todos los pacientes con cáncer de próstata tratados con abiraterona en un hospital de tercer nivel durante el año 2014. Se registró la edad y la medicación domiciliaria de cada paciente durante su tratamiento con abiraterona. Para ello se utilizó la aplicación informática HORUS[®]. Se trata del Sistema del historial médico electrónico de la Comunidad de Madrid que está a disposición de todos los facultativos de Centros de Salud y Hospitales con el objetivo de facilitar el acceso a la información médica y farmacológica de los pacientes.

Las IF potenciales fueron detectadas utilizando la herramienta Lexi-Interact[™] y se clasificaron en tres categorías según su gravedad (leve, moderada y grave).

Se analizó el mecanismo de acción de cada interacción y se relacionó con los fármacos implicados en cada una de ellas. Se establecieron unas recomendaciones generales en función de la trascendencia de las interacciones detectadas: monitorizar el tratamiento (para las interacciones leves), considerar la sustitución terapéutica (para las moderadas) y evitar la asociación (para las graves).

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se incluyeron un total de 38 pacientes con cáncer de próstata tratados con abiraterona, con una media de edad de 75 \pm 9,2 años. La mediana del número de fármacos administrados concomitantemente fue 10 (rango: 2-17).

Se registraron un total de 90 interacciones potenciales con abiraterona, pertenecientes a 43 fármacos diferentes. 31 pacientes (81,58%) presentaron al menos una interacción potencial con abiraterona. La mediana de interacciones por paciente fue 2 (rango: 0-6). Los fármacos más frecuentemente implicados en dichas interacciones por orden decreciente fueron: atorvastatina (10%), morfina (8,89%), tramadol (7,78%), oxicodona (5,57%), clopidogrel (5,57%), tamsulosina (3,34%), bisoprolol (3,34%) y ranitidina (3,34%).

De las 90 interacciones potenciales detectadas, su distribución en función de su gravedad fue: 65 de carácter leve (72,22%), 22 de carácter moderado (24,44%) y 3 de carácter grave (3,34%).

En las interacciones registradas, el principal mecanismo de acción implicado se basó en el efecto inhibitorio de acetato de abiraterona sobre múltiples enzimas metabolizadoras hepáticas como CYP3A4 (31,1%), CYP2D6 (17,8%), CYP2C9 (11,1%), CYP2C19 (6,7%), CYP2C8 (4,4%) y CYP1A2 (2,2%). La inhibición por abiraterona de la glicoproteína-P (proteína transportadora de fármacos dependiente de energía) fue el segundo mecanismo más implicado en el desarrollo de interacciones potenciales (20%). Mecanismos minoritarios fueron la induc-

ción del CYP3A4 por los tratamientos concomitantes (4,5%) y la activación de los receptores androgénicos (2,2%). Las tres interacciones más graves fueron con sildenafil (sustrato de la glicoproteína-P), dexametasona y primidona (ambos inductores del CYP3A4, enzima metabolizadora de abiraterona). En la tabla 1 se detallan por orden decreciente de frecuencia los fármacos implicados en cada uno de los mecanismos y cuales serían las recomendaciones en función de la relevancia clínica de la interacción.

La distribución de las recomendaciones generales que se establecieron fue: 39,5% consistían en monitorizar estrechamente la terapia con abiraterona, 32,6% recomendaban indistintamente tanto la monitorización estrecha como la sustitución por una alternativa terapéutica disponible, 18,6% sugerían únicamente la elección de una alternativa terapéutica y 9,3% recomendaban evitar la asociación de los fármacos implicados siempre que fuera posible.

DISCUSIÓN

Que las IF son una fuente de eventos adversos es un hecho ampliamente demostrado. En el estudio realizado por Ibáñez *et al.* se estimó que las interacciones farmacológicas son el origen del 14-25% de las reacciones adversas a medicamentos de pronóstico grave, y la causa de hospitalización del 1,6% del total de ingresos hospitalarios¹⁰. Los antineoplásicos orales son un grupo de fármacos en los que puede presentarse este problema, sobre todo en pacientes oncológicos polimedcados donde la posibilidad de sufrir una IF crece exponencialmente cuanto mayor sea el número de fármacos que tomen. Según Rentero Redondo *et al.* un 44% de todos los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales presentaron al menos 2 IF¹¹. En nuestra población, el porcentaje de pacientes con 2 o más interacciones potenciales asciende al 67,57%, valor muy superior al estudio previo. Principalmente puede ser debido a que el presente estudio se refiere a un único fármaco destinado a tratar una patología muy prevalente en pacientes con edad avanzada en los que la polimedcación es habitual.

Tan importante es cuantificar el número de las IF potenciales como conocer la gravedad o el grado de repercusión clínica de las mismas. En la población estudiada, más del 70% de las IF detectadas son de pronóstico leve sin una evidencia clara de la aparición de clínica asociada. Dichos resultados están en concordancia con los obtenidos por estudios similares¹¹.

Cabe destacar que los fármacos prescritos para el tratamiento sintomatológico del cáncer de próstata son causantes de un elevado porcentaje de las interacciones detectadas. Fármacos para el control del dolor como morfina, tramadol, oxicodona o fentanilo son responsables del 23,35% del total de interacciones registradas. Es recomendable por ello en los casos que sea posible realizar el control analgésico con alternativas terapéuticas libres de interacción (como podría ser tapentadol), o realizar un seguimiento estrecho del paciente con el fin de asegurar que la analgesia actúa convenientemente y sin producir efectos indeseables.

Merecen una especial mención por su potencial trascendencia las interacciones generadas por fármacos inductores del citocromo CYP3A4, del cual es sustrato

abiraterona. Una interacción de este tipo puede disminuir las concentraciones plasmáticas del fármaco antiandrógeno hasta niveles infraterapéuticos. Exponentes a este nivel son las interacciones detectadas con dexametasona y primidona, que aunque no está estudiada su relevancia clínica, se ha visto una modificación relevante en la farmacocinética de abiraterona por lo que se recomienda evitar su administración conjunta o usar con precaución realizando una monitorización estrecha^{4,12}.

Pese a su baja prevalencia en nuestro estudio (2,2%), se considera de especial interés la interacción potencial de abiraterona con los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides debido a la repercusión clínica teórica que podría suponer. En el estudio publicado por Richards *et al.* en 2012 se observó que tanto espirolactona como eplerenona pueden disminuir la eficacia de abiraterona, ya que *in vitro* se ha demostrado una activación tanto de los receptores de andrógenos mutados como nativos¹³. Además de los estudios *in vitro*, hay publicado un caso por Sundar *et al.* en el que se diagnosticó falsamente de progresión bioquímica a un paciente en tratamiento concomitante con abiraterona y espirolactona. Después de una semana de tratamiento con espirolactona, el paciente experimentó un aumento sustancial del antígeno prostático específico (95 a 205 mcg/L), valor que fue revertido a sus niveles basales tras dos semanas de la suspensión de espirolactona¹⁴.

Aunque abiraterona haya demostrado en estudios pivotaes y post autorización un perfil de seguridad muy aceptable, su capacidad de inhibir múltiples enzimas le hace ser un fármaco en el que no hay que menospreciar las consecuencias o eventos adversos relacionados con interacciones farmacológicas en las que puede estar implicado. Este trabajo intenta aportar, de forma resumida, la relevancia y la recomendación farmacoterapéutica ante cada interacción en base a la evidencia clínica disponible actualmente. Aunque hay que asumir que algunos de estos usos concomitantes no siempre son evitables, deben tenerse presentes a la hora de realizar la prescripción y la valoración del paciente en cuanto a signos y síntomas que alerten sobre la repercusión clínica de una interacción potencial.

Una limitación del presente estudio es que solamente se han registrado interacciones teóricas. Sería conveniente la realización de estudios posteriores que determinaran qué porcentaje de todas ellas se convierten en interacciones reales con repercusión clínica significativa.

CONCLUSIONES

Ante los resultados obtenidos podemos concluir que la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio presentaron al menos una interacción potencial entre su tratamiento domiciliario y abiraterona. Más del 90% de las interacciones serían manejables con una monitorización más estrecha o con ajustes de dosis, sin conllevar un cambio de tratamiento. Principalmente se deben al efecto inhibidor de abiraterona sobre múltiples vías de metabolización.

Es aconsejable un seguimiento farmacoterapéutico estrecho y continuo de los pacientes tratados con abiraterona para detectar y manejar posibles interacciones y futuras complicaciones derivadas de ellas.

Tabla 1
Mecanismo de las interacciones potenciales detectadas con abiraterona y recomendaciones farmacéuticas

| Fármacos | Número de interacciones detectadas (%) | Mecanismo de la interacción | Gravedad | Consecuencias teóricas | Recomendación |
|-----------------|--|---|----------|--|---|
| Atorvastatina | 9 (10) | Sustrato glicoproteína-P Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de atorvastatina | A. Monitorizar terapia B. Considerar sustitución por rosuvastatina |
| Morfina | 8 (8,89) | Sustrato glicoproteína-P | Leve | Aumentan los niveles de morfina | Monitorizar terapia |
| Tramadol | 7 (7,78) | Sustrato CYP2D6 | Leve | Disminuyen los niveles del metabolito activo | A. Monitorizar terapia B. Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Oxicodona | 5 (5,57) | Sustrato CYP2D6 | Moderada | Aumentan los niveles de oxicodona | Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Clopidogrel | 5 (5,57) | Sustrato CYP2C19 | Moderada | Disminuyen los niveles del metabolito activo | Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Tamsulosina | 3 (3,34) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de tamsulosina | Monitorizar terapia |
| Bisoprolol | 3 (3,34) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de bisoprolol | Monitorizar terapia |
| Ranitidina | 3 (3,34) | Sustrato glicoproteína-P | Leve | Aumentan los niveles de ranitidina | A. Monitorizar terapia B. Considerar sustitución por inhibidor de la bomba de protones |
| Ciprofloxacino | 2 (2,22) | Sustrato glicoproteína-P | Leve | Aumentan los niveles de ciprofloxacino | A. Monitorizar terapia B. Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Diazepam | 2 (2,22) | Sustrato CYP2C19 Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de diazepam | Monitorizar terapia |
| Acenocumarol | 2 (2,22) | Sustrato CYP1A2 | Leve | Aumentan los niveles de acenocumarol | Monitorizar terapia |
| Diltiazem | 2 (2,22) | Sustrato glicoproteína-P | Leve | Aumentan los niveles de diltiazem | Monitorizar terapia |
| Lercanidipino | 2 (2,22) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de lecanidipino | Monitorizar terapia |
| Pravastatina | 2 (2,22) | Sustrato glicoproteína-P | Leve | Aumentan los niveles de pravastatina | A. Monitorizar terapia B. Considerar sustitución por rosuvastatina |
| Simvastatina | 2 (2,22) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de simvastatina | A. Monitorizar terapia B. Considerar sustitución por rosuvastatina |
| Cotrimoxazol | 2 (2,22) | Sustrato CYP2C9 | Leve | Aumentan los niveles de cotrimoxazol | Monitorizar terapia |
| Espironolactona | 2 (2,22) | Activación de los receptores androgénicos | Leve | Disminuye el efecto de abiraterona | Evitar combinación |
| Quetiapina | 2 (2,22) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de quetiapina | Monitorizar terapia |
| Torasemida | 2 (2,22) | Sustrato CYP2C9 | Leve | Aumentan los niveles de torasemida | Monitorizar terapia |
| Citalopram | 2 (2,22) | Sustrato CYP2C19 | Moderada | Aumentan los niveles de citalopram | Considerar sustitución por escitalopram |
| Clonazepam | 1 (1,11) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de clonazepam | Monitorizar terapia |

Tabla 1 (cont.)

| Fármacos | Número de interacciones detectadas (%) | Mecanismo de la interacción | Gravedad | Consecuencias teóricas | Recomendación |
|----------------|--|-----------------------------|----------|---|--|
| Mirtazapina | 1 (1,11) | Sustrato CYP2D6 | Moderada | Aumentan los niveles de mirtazapina | A. Considerar sustitución por alternativa terapéutica B. Monitorizar terapia |
| Fentanilo | 1 (1,11) | Sustrato CYP3A4 | Moderada | Aumentan los niveles de fentanilo | Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Dexametasona | 1 (1,11) | Inductor CYP3A4 | Grave | Disminuyen los niveles de abiraterona | Evitar combinación |
| Fluoxetina | 1 (1,11) | Sustrato CYP2D6 | Moderada | Aumentan los niveles de fluoxetina | Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Silodosina | 1 (1,11) | Sustrato glicoproteína-P | Grave | Aumentan los niveles de silodosina | Evitar combinación |
| Ondansetrón | 1 (1,11) | Sustrato glicoproteína-P | Leve | Aumentan los niveles de ondansetrón | Monitorizar terapia |
| Colchicina | 1 (1,11) | Sustrato CYP3A4 | Moderada | Aumentan los niveles de colchicina | Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Metoprolol | 1 (1,11) | Sustrato CYP2D6 | Moderada | Aumentan los niveles de metoprolol | Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Ranolazina | 1 (1,11) | Sustrato CYP3A4 | Moderada | Aumentan los niveles de ranolazina | Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Isosorbida | 1 (1,11) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de isosorbida | Monitorizar terapia |
| Repaglinida | 1 (1,11) | Sustrato CYP2C8 | Moderada | Aumentan los niveles de repaglinida | A. Considerar sustitución por alternativa terapéutica B. Monitorizar terapia |
| Amiodarona | 1 (1,11) | Sustrato CYP2C8 | Moderada | Aumentan los niveles de amiodarona | A. Considerar sustitución por alternativa terapéutica B. Monitorizar terapia |
| Primidona | 1 (1,11) | Inductor CYP3A4 | Grave | Disminuyen los niveles de abiraterona | Evitar combinación |
| Solifenacina | 1 (1,11) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Disminuyen los niveles de solifenacina | A. Monitorizar terapia B. A. Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Captoprilo | 1 (1,11) | Sustrato CYP2D6 | Moderada | Aumentan los niveles de captoprilo | A. Considerar sustitución por alternativa terapéutica B. Monitorizar terapia |
| Salmeterol | 1 (1,11) | Sustrato CYP3A4 | Leve | Aumentan los niveles de salmeterol | Monitorizar terapia |
| Hidrocortisona | 1 (1,11) | Sustrato glicoproteína-P | Leve | Aumentan los niveles de hidrocortisona | Monitorizar terapia |
| Haloperidol | 1 (1,11) | Sustrato CYP2D6 | Moderada | Aumentan los niveles de haloperidol | A. Considerar sustitución por alternativa terapéutica B. Monitorizar terapia |
| Losartan | 1 (1,11) | Sustrato CYP2C9 | Leve | Aumentan los niveles de losartan | A. Monitorizar terapia B. Considerar sustitución por alternativa terapéutica |
| Gliclazida | 1 (1,11) | Sustrato CYP2C9 | Leve | Aumentan los niveles de gliclazida | Monitorizar terapia |
| Glibenclamida | 1 (1,11) | Sustrato CYP2C9 | Leve | Aumentan los niveles de glibenclamida | Monitorizar terapia |
| Codeína | 1 (1,11) | Sustrato CYP2D6 | Leve | Aumentan los niveles de codeína y disminuyen los niveles de morfina | A. Considerar sustitución por alternativa terapéutica B. Monitorizar terapia |

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2013. 2014. [citado 15 abril 2015]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.
2. Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1489-95.
3. Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas*. 2011;68(2):103-5.
4. Ficha técnica de Zytiga®. [citado 15 abril 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.
5. Kasimis B, Wilding G, Kreis W, Feuerman M, Chang V, Hwang S, et al. Survival of patients who had salvage castration after failure on bicalutamide monotherapy for stage (D2) prostate cancer. *Cancer Invest*. 2000;18(7):602-8.
6. Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 5ª Edición ed.: Masson-Salvat; 2008.
7. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(2):117-42.
8. Sánchez E, Arco Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. *Farm Hosp*. 2014;38(4):338-63.
9. Serrano JI. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp*. 2011;35(1):36-43.
10. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp*. 2008;32(5):293-7.
11. Rentero L, Garrido MR, Pérez P, Rivero S, Martín T, Gómez M. Análisis de interacciones medicamentosas entre el tratamiento oncológico oral y la medicación domiciliaria. *Abst N° 952 Farm Hosp*. 2013;(Suppl 1):65-499.
12. Zytiga®. FDA. Label Information. [citado 15 abril 2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202379s004lbl.pdf.
13. Richards J, Lim AC, Hay CW, Taylor AE, Wingate A, Nowakowska K, et al. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res*. 2012;72(9):2176-82.
14. Sundar S, Dickinson PD. Spironolactone, a possible selective androgen receptor modulator, should be used with caution in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *BMJ Case Rep*. 2012 Feb 25;2012:10.1136/bcr.11.2011.5238.

Originales

Monitorización de la función renal y hepática en pacientes tratados con dronedarona

Rev. OFIL 2016, 26;2:123-126

Fecha de recepción: 01/06/2015 - Fecha de aceptación: 14/03/2016

ALONSO HERREROS JM¹, ESCUDERO GALINDO DM², BERNAL MONTAÑES JM³

1 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Hospital General Universitario Los Arcos. Mar Menor. Murcia (España)

2 Licenciada en Farmacia. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante (España)

3 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Reina Sofía de Murcia (España)

Este trabajo ha sido presentado parcialmente en el 18th Congreso of European Association of Hospital Pharmacy. March 2013, París

RESUMEN

Introducción: La dronedarona se comercializó en 2010, apareciendo rápidamente varias alertas de seguridad que obligaron a las autoridades sanitarias a reducir su uso, (Alerta-SGMUH (FV) 16/2011).

Objetivo: Evaluar el grado de cumplimiento por parte de los prescriptores de los controles requeridos por la autoridad sanitaria en los pacientes que tomaban dronedarona (pruebas hepáticas y renales) en un área sanitaria de 210.000 habitantes.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Se seleccionaron los pacientes a quienes se prescribió dronedarona durante el último semestre de 2011. Fueron clasificados en tres grupos: los que comenzaron el tratamiento después de la publicación de la alerta

Palabras clave: Dronedarona, seguridad de medicamentos, atención farmacéutica.

(GRUPO-A), los que iniciaron el tratamiento antes de la alerta (GRUPO-B), y finalmente los pacientes que lo interrumpieron durante ese semestre (GRUPO-C). En todos los grupos se comprobó que los controles se hicieron de la forma y tiempos indicados por la alerta.

Resultados: Se examinaron 72 historias clínicas. Grupo-A de 17 pacientes, sólo 1 tenía pruebas de función hepática y renal como era requerido por la alerta. En el grupo B (48), 15 no tenía ninguno de los controles requeridos. En el Grupo C con 5 pacientes (dos muertes), 3 no tenían ningún control.

Conclusiones: El grado de cumplimiento de las pruebas renales y hepáticas requeridas por la autoridad sanitaria en pacientes que tomaban dronedarona fue muy baja. Parece necesario revisar el sistema de alertas y control de medicamentos prescritos en atención primaria.

Monitoring kidney and liver function in patients treated with dronedarone

SUMMARY

Introduction: Dronedarone was marketed in 2010. There were several safety alerts that forced Health Authorities to reduce their use, (Alert-SGMUH (FV)16/2011).

Objective: To assess the degree of compliance with the analytical tests required by the Competent Authority in patients taking dronedarone (hepatic and renal function tests) in a health area of 210,000 inhabitants.

Materials and methods: We selected patients who were prescribed dronedarone

during the last half of 2011. The prescriptions were analysed in three groups of patients: those who started treatment after publication of the alert so checks should have been performed in patients prior to dronedarone treatment (GROUP-A), those who started the treatment before the alert (GROUP-B), and finally patients who discontinued this semester (GROUP-C). In group-B patients we checked whether the ongoing controls specified in the alert had been done. Similarly, in Group-A patients we checked whether

the start of treatment controls had been done (renal and hepatic function before and the week of the start of treatment).

Results: We examined 72 clinical histories. Group-A contained 17. Only 1 had liver and kidney function tests as required by the Competent Authority. In group-B (48), 15 had none of the controls required. In Group-C with 5 (two deaths), 3 had no controls.

Conclusions: The degree of compliance with tests required by the Health Authority in patients taking dronedarone is very low. It seems necessary to review and improve the system of drug alerts to physicians, and the pharmaceutical-care of patients seen in primary healthcare.

Key Words: Dronedarone, drug safety, pharmaceutical care.

Correspondencia:

José M^a Alonso Herreros
Hospital General Universitario Los Arcos – Mar Menor
Paraje Torre Octavio, 54
30739 San Javier (Murcia)
Correo electrónico: josem.alonso@carm.es

INTRODUCCIÓN

La dronedarona es un principio activo que se comercializó con indicación de fibrilación auricular paroxística^{1,2}. A los pocos meses de su comercialización, a raíz de los resultados del ensayo clínico PALLAS³⁻⁷ la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una alerta sobre este fármaco, donde se introdujeron restricciones de uso, contraindicaciones y recomendaciones de monitorización de las funciones hepática, renal, cardiovascular y pulmonar, tanto al inicio como en la continuación del tratamiento⁸. Con posterioridad, se clasificó como Medicación de Diagnóstico Hospitalario (DH), por lo que –según la normativa española– tenía que ser prescrito por un especialista hospitalario, y pasar por una inspección previa para su dispensación en oficinas de farmacia.

En este estudio se plantea analizar el cumplimiento de las indicaciones de la Alerta de Seguridad de la AEMPS, y los controles específicos que se indican en la ficha técnica de la dronedarona tras su comercialización y la publicación de la primera alerta, así como proponer sistemas de monitorización de medicamentos en atención primaria en situaciones similares.

Estos objetivos se llevaron a cabo:

1. Analizando si se cumplen con la monitorización de la función renal y hepática en los pacientes que iniciaron su tratamiento con dronedarona después de que la AEMPS publicara la alerta.
2. Comprobando si los controles que exigía la AEMPS para pacientes con continuación de tratamiento, se estaban llevando a cabo.
3. En los pacientes a los que se les suspendía el tratamiento, en el periodo descrito, verificando si esta interrupción estaba relacionada con alguna reacción adversa o contraindicación de las que se detallan en la alerta.
4. Proponiendo mecanismos de mejora en la aplicación de los controles específicos que aparecen en la ficha técnica de la medicación destinada mayoritariamente a pacientes de atención primaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Para extraer la muestra a analizar de la población de estudio se incluyó a todo paciente que tenía al menos una receta retirada de dronedarona en el periodo julio-diciembre 2011 de un Área de Salud de la Región de Murcia (España) con 210.000 habitantes. Se usó el programa ADN –MicroStrategy Analytic Enterprise, 2011– de explotación de datos de recetas médicas facturadas para obtener los pacientes.

Una vez obtenida la población a monitorizar, se dividió en tres grupos (Gráfico 1):

- **Grupo A**, pacientes que habían iniciado el tratamiento con dronedarona tras la publicación de la alerta. Por tanto a estos pacientes se les debería haber realizado una monitorización hepática antes de iniciar el tratamiento, tras una semana, mensualmente durante 6 meses, en los meses 9 y 12, y posteriormente de forma periódica. A su vez, se les tendría que haber monitorizado la función renal, mediante analítica antes de iniciar el tratamiento y una semana después de iniciar el mismo.
- **El grupo B**, fueron todos aquellos pacientes que estaban en tratamiento antes de la publicación de la alerta. En estos pacientes la alerta indicaba que era necesario valorar si cumplían los criterios de uso del medicamento, in-

cluyendo lógicamente los controles analíticos de función renal y hepática.

- **El grupo C**, fueron los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de finalizar el periodo de estudio. Se comprobó si se les había realizado alguna de las analíticas anteriores, se investigó la causa de abandono del tratamiento con dronedarona, y si éste se había sustituido por amiodarona u otro tratamiento antiarrítmico. También se comprobó si el abandono del tratamiento se debía a alguna reacción adversa (RAM) al medicamento en cuestión.

Una vez distribuidos los pacientes en los citados grupos, se procedió a la comprobación de las analíticas realizadas. Para ello se usó el programa Selene[®] versión 5.3.1 de gestión de historias clínicas (SIEMENS).

Para el análisis de la función hepática se revisó que en la analítica aparecieran control de las enzimas hepáticas transaminasas (GOT, GTP, fosfatasa alcalina, γ -glutamyl-transferasa y lactato deshidrogenasa). De forma parecida, se revisó la concentración de creatinina plasmática para monitorizar la función renal.

A los pacientes del grupo C, además de comprobar que poseían la monitorización adecuada, se revisó la historia clínica (HC), mediante el programa corporativo de desarrollo propio del Servicio Murciano de Salud Ágora Plus[®] de gestión de historias clínicas integradas atención primaria-especializada.

RESULTADOS

Se analizaron los controles analíticos de 72 pacientes, estos fueron distribuidos en los tres grupos (Gráfico 2):

- Grupo A, 17 pacientes.
- Grupo B, 48 pacientes.
- Grupo C, 5 pacientes.

De los 17 pacientes del grupo A, tan solo se le realizó los controles analíticos exigidos por la AEMPS a uno de ellos (5,8% de los pacientes de este grupo).

El grupo B estaba formado por 48 pacientes. A 16 de ellos (33,3%) no se le realizó ningún control analítico; a 3 (6,25%) sólo se le realizó la monitorización de la función renal y a 2 (4,2%) sólo se le monitorizó la función hepática.

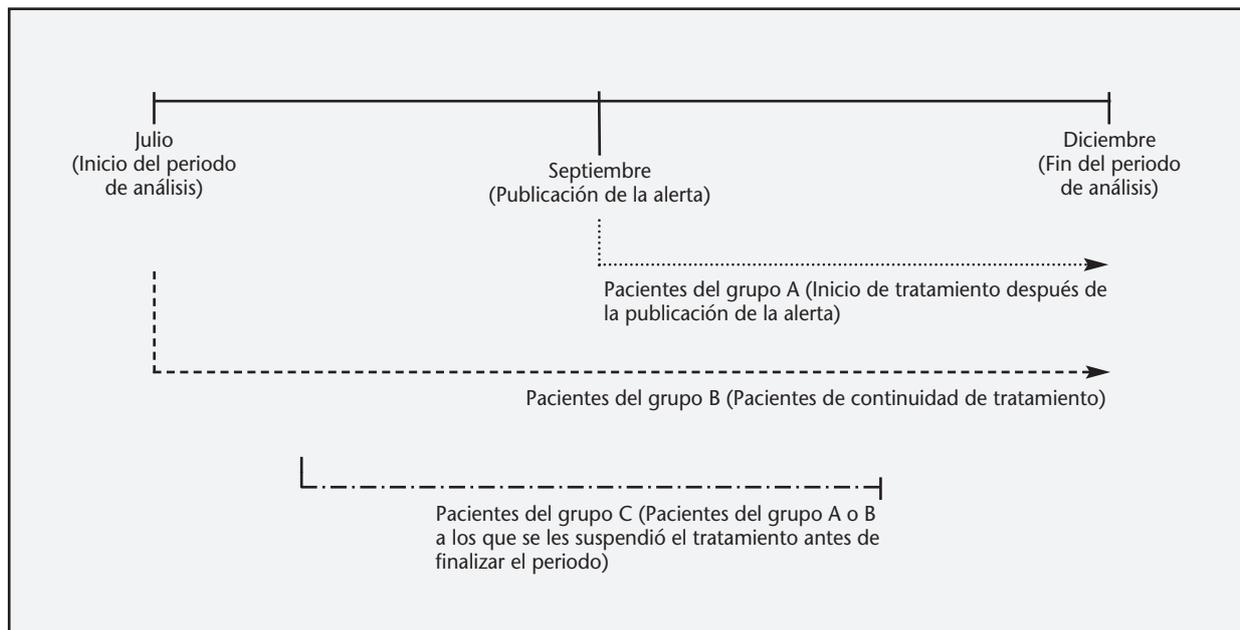
Por último el grupo C estaba compuesto por 5 pacientes (dos exitus). A 3 de ellos (el 60%) no se le realizó ningún control analítico de los descritos; sólo a uno (el 20%) se le monitorizó la función renal, y sólo al otro (el 20% restante de pacientes) se les realizó ambos controles, hepáticos y renales.

De los dos exitus, uno falleció por cáncer de pulmón. No se le hizo ni control hepático ni control renal. Estuvo en tratamiento con dronedarona durante seis meses. En el mes de julio y tras un ingreso hospitalario por insuficiencia respiratoria, se le cambió el fármaco por amiodarona.

El segundo exitus estuvo tres meses en tratamiento con dronedarona, se le realizó los controles analíticos de la función renal, pero no así de la hepática. Según la alerta, su uso estaba claramente contraindicado pues el paciente sufría enfermedad pulmonar intersticial asociado amiodarona. El fallecimiento fue por insuficiencia cardiaca y pulmonar, no se pudo comprobar su relación con el fármaco.

Al paciente número tres, sí se le realizó la monitorización de la función renal y hepática. Estuvo diez meses en tratamiento con dronedarona hasta que fue suspendida por aumento de la creatinina plasmática. Se le cambió el tratamiento a amiodarona, normalizándose la creatinina a la semana del cambio.

Gráfico 1
Esquema temporal de los tres grupos de pacientes según la fecha en que iniciaron el tratamiento en relación a la fecha de la alarma



El cuarto y quinto paciente del Grupo C no poseían ningún control analítico de los necesarios. Tras la revisión de ambas historias clínicas no se pudo encontrar ningún indicio de porqué se suspendió la medicación ni de si ésta fue sustituida por otra.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que el grado de cumplimiento de controles analíticos exigidos por la AEMPS, en pacientes en tratamiento con dronedarona es muy bajo, tanto si lo consideramos como una exigencia de las autoridades sanitarias, como un indicador de calidad asistencial, en los que debería estar próximo al 100%^{9,10}. También son bajos si los comparamos con los resultados obtenidos por otros autores en otros ámbitos¹¹, que encuentran entre el 72% y 76% de pacientes con controles analíticos renales y hepáticos entre el total de la población tratada con dronedarona.

Como limitación del estudio hemos de tener en cuenta el carácter local y retrospectivo del mismo. La duración del mismo –tres meses antes y después de la fecha de la alerta– es menor que la empleada por los autores citados anteriormente¹¹ lo que podría influir en la obtención de unos porcentajes menores. Sin embargo, dado el carácter de la alerta y de los pacientes que debieran estar tratados con dronedarona, tres meses deberían haber sido suficientes para la revisión de un porcentaje importante de tratamientos, y de cumplir con exactitud los requisitos para el inicio del tratamiento, por lo que este aspecto no puede invalidar los resultados globales del estudio.

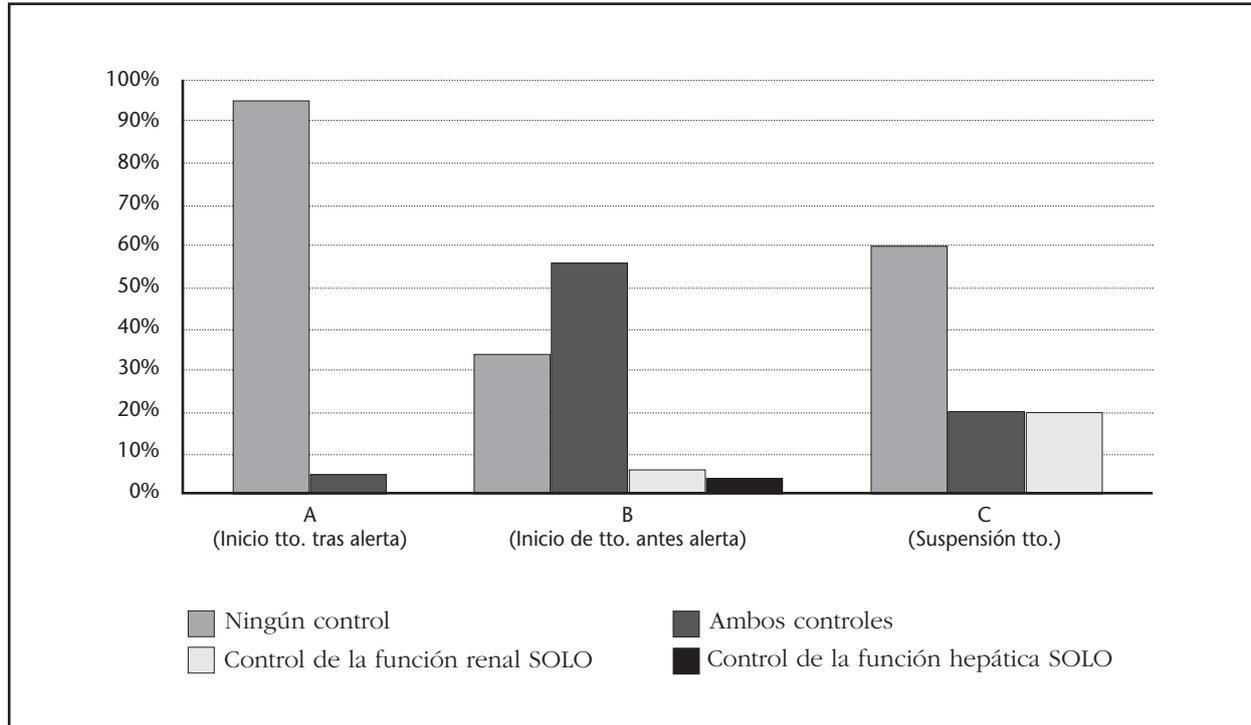
Se podría pensar que la causa de unos resultados tan pobres fue una incorrecta difusión de la alerta, y plantear una revisión y mejora del circuito de comunicación a los facultativos. Sin embargo, durante el periodo estudiado ya se incorporaban las alertas de la AEMPS al sistema de prescripción electrónica de primaria. Por tanto, todo parece in-

dicar la ausencia de un seguimiento farmacoterapéutico efectivo en los pacientes atendidos en este ámbito, tanto por los propios facultativos prescriptores, como por los farmacéuticos dispensadores o los farmacéuticos de la administración responsables de atención primaria.

No existe motivo para pensar que otros controles recogidos en ficha técnica de otros fármacos sean realizados con más eficacia que en el caso de la dronedarona. Si además, tenemos en cuenta que, al ser éste, un fármaco de reciente comercialización (fase IV de los ensayos clínicos), los controles deberían de haberse realizado con mayor exigencia que con uno más conocido, los resultados globales podrían ser alarmantes.

Si este fármaco no hubiese pasado a ser clasificado como DH, desde el servicio de Farmacia Hospitalaria responsable del área, se hubiese procedido a informar a los facultativos responsables de los pacientes en tratamiento con dronedarona de la situación en la que se encontraban, y de los controles que se tenían que realizar sobre ellos. Al pasar a DH estas funciones las asumió la inspección médica responsable de autorizar las recetas previamente a la dispensación. Sin embargo, los resultados muestran la posibilidad que no se esté realizando en atención primaria, con la frecuencia necesaria, los diversos controles analíticos exigidos en las fichas técnicas de diversos medicamentos. Una solución óptima pasaría por incorporar un sistema de alertas en los programas de prescripción de primaria que verificase la realización de estos controles en el espacio temporal adecuado, así como que los valores obtenidos estén en los intervalos prefijados. Mientras este tipo de avances se desarrollan e implantan, deberían ser los farmacéuticos responsables de la atención farmacéutica en primaria los que identifiquen los medicamentos que precisan controles específicos más usados en sus respectivas áreas, identificar a los pacientes, y monitorizar la realización de los controles necesarios.

Gráfico 2
Porcentaje de pacientes en cada grupo según el número de controles que se les realizó durante el periodo de estudio



CONCLUSIONES

El grado de realización de controles analíticos exigidos por la AEMPS, en pacientes en tratamiento con dronedarona es especialmente bajo.

No existe motivo para pensar que este problema sea algo particular de este medicamento, por lo que el seguimiento de las analíticas y demás controles específicos exigidos en las fichas técnicas de los medicamentos, debería ser objetivo a estudiar en cualquier plan de atención farmacéutica sobre pacientes de atención primaria.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Clem JR, Farver DK, Fischer JR, Johnson TJ. Dronedaron: a safety comparison to amiodaron. *Curr Drug Saf.* 2010 Jul 2;5(3):251-6.
- Kozlowski D, Budrejko S, Lip GY, Mikhailidis DP, Rysz J, Raczak G, Banach M. Dronedaron: an overview. *Ann Med.* 2012 Feb;44(1):60-72.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, et al. PALLAS Investigators. Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Dec 15;365(24):2268-76.
- Overbeck P. Atrial fibrillation. PALLAS study: when dronedaron becomes a risk. *MMW Fortschr Med.* 2011 Dec 1;153(48):18.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Levin V, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Gonzalez MD. Safety and efficacy of dronedaron in the treatment of atrial fibrillation/flutter. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:103-19.
- Shantsila A, Lip GY. Highlights of the American Heart Association Scientific Sessions 2011: a focus on ATLAS-TIMI 51, TRACER and PALLAS. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Mar;10(3):305-7.
- Doggrell SA, Hancox JC. PALLAS: limiting indications for dronedaron treatment of atrial fibrillation? *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Apr;13(6):867-71.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Dronedaron (Multaq®): Conclusiones de la reevaluación de su relación beneficio-riesgo. Nota Informativa referencia (SGMUH (FV), 16/2011). Disponible en (30 de enero 2015) http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_16-2011.htm.
- Friberg L. Safety of dronedaron in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):2376-2384.
- Goette A, Benninger G, Pittrow D, Paar WD, von Stritzky B, Bosch RF. One-year safety and quality of life outcomes in patients with atrial fibrillation on dronedaron: prospective, non-interventional study in German ambulatory care. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2015 Jun;26(2):148-54.
- Arif SA, Drury R, Ader P. Impact of Food and Drug Administration hepatotoxicity warning on prescribing and monitoring of dronedaron in a tertiary teaching hospital. *Int J Pharm Pract.* 2015 Dec;23(6):456-60.

Originales

Estudio de utilización de linezolid y daptomicina

Rev. OFIL 2016, 26;2:127-130

Fecha de recepción: 13/04/2015 - Fecha de aceptación: 09/03/2016

FERNÁNDEZ LISÓN LC¹, PÉREZ PUENTE P², MARTÍN RUIZ C³

1 Jefe de Sección Farmacia Hospitalaria

2 Facultativo Especialista de Área

3 Jefe de Servicio Medicina Interna

Complejo Hospitalario de Cáceres (España)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilización de linezolid y daptomicina en un hospital general.

Método: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo de la utilización de linezolid y daptomicina durante un período de 18 meses.

Resultados: Se analizaron 170 tratamientos, 68,2% (116) linezolid y 31,8% (54) daptomicina. Los servicios que más prescribieron linezolid fueron Hematología y UCI. La indicación más prevalente fue la de neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. En cuanto a daptomicina los servicios más prescriptores fueron Medicina Interna y Ciru-

Palabras clave: Linezolid, daptomicina, *staphylococcus aureus* resistente a metilicina.

gía General y la indicación más prevalente fue la de bacteriemia asociada a la infección de piel y tejidos blandos.

Se detectó un elevado número de tratamientos empíricos y la media de la duración de los tratamientos fueron 11 días ($\pm 3,5$ días) en el caso de linezolid y 12 días ($\pm 6,5$ días) daptomicina.

El 2,6% de los pacientes utilizaron linezolid fuera de indicación de su ficha técnica.

Conclusiones: Linezolid y daptomicina se usan de manera óptima en nuestro medio. No obstante un seguimiento exhaustivo de dichos fármacos va a permitir subsanar algunos errores en su utilización y aumentar la eficiencia.

Study using linezolid and daptomycin

SUMMARY

Objective: To evaluate the suitability and the use in prescriptions of linezolid and daptomycin in a general hospital.

Method: Descriptive and retrospective observational study to the prescription of linezolid and daptomycin over a period of 18 months.

Results: 170 patients were analysed, 116 (68.2%) who are treated with linezolid and 54 (31.8%) treated with

daptomycin.

The most prescriber clinical services were Haematology and Intensive Care Unit for linezolid. The most prevalent indications were nosocomial pneumonia associated to mechanical ventilation

Surgery and Internal Medicine were the most prescriber Services and the most prevalent indications were bacteraemia associated to skin and soft tissue

infection respectively for daptomycin.

These treatments were mainly empirics with an average duration of 11 days (± 3.5 days), linezolid and 12 days (± 6.5 days) for daptomycin. 2.6% of the patients with linezolid used it off-label indications.

Conclusions: Linezolid and daptomycin are used in general in an optimal manner in our environment. Nevertheless, a close monitoring of these drugs allows rectifying any mistake in their use and raising the efficiency.

Key Words: Linezolid, daptomycin, methicillin resistant staphylococcus aureus.

Correspondencia:

Paula Pérez Puente

Hospital San Pedro de Alcántara

(Servicio de Farmacia Hospitalaria)

Avda. Pablo Naranjo, s/n

10003 Cáceres

Correo electrónico: salapauli@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha habido un gran incremento de las infecciones causadas por cocos grampositivos tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales. Paralelamente se ha observado un rápido desarrollo de resistencias a los antibióticos habitualmente empleados para su tratamiento, hecho que preocupa a nivel mundial¹⁻⁴.

Es de suma importancia preservar la eficacia de los antibióticos, lo cual parece constituir un problema debido al desarrollo creciente de resistencias bacterianas a la casi totalidad de familias de antibióticos conocidas. En numerosas ocasiones estas resistencias han ido apareciendo debido al uso indiscriminado e indebido de los antibióticos.

En nuestro país actualmente existen bacterias habituales, tanto en el medio extrahospitalario (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*) como hospitalario (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.) que, por haber desarrollado resistencia a numerosos antibióticos en porcentaje variable, pueden resultar muy difíciles de tratar⁵.

Linezolid y daptomicina suponen una alternativa frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Linezolid es un antibiótico de origen sintético derivado de la oxazolidinona con actividad dirigida a bacterias grampositivas, incluyendo a aquellas multirresistentes⁶. Pese a considerarse un derivado de los glucopéptidos, daptomicina actúa mediante un mecanismo diferente sobre las bacterias, por lo que no presenta resistencia cruzada con otros antibióticos. Se une a la membrana citoplasmática bacteriana por un mecanismo dependiente de calcio (Ca²⁺) dando lugar a la despolarización de la misma y muerte celular pero sin lisis bacteriana^{1,4,7,8}.

Estos antibióticos suponen un gran impacto económico dentro de la antibioterapia actual. Cualquier tipo de intervención encaminada a optimizar el consumo de este grupo mejorará la eficiencia de los tratamientos^{9,10}.

El objetivo de este trabajo es evaluar la utilización de linezolid y daptomicina en un hospital general durante un periodo de 18 meses.

MÉTODO

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo. Las fuentes de información utilizadas fueron las bases de datos del Servicio de Farmacia, las historias clínicas informatizadas y las hojas de solicitud de antibióticos de uso restringido. El período de estudio fue de 18 meses, desde julio 2013 hasta diciembre de 2014. Se elaboró una hoja de recogida de datos, tipo Excel, donde se recogieron variables de los tratamientos como: sexo, edad, indicación, servicio prescriptor, si se trata de un tratamiento empírico o etiológico, duración del tratamiento y posología.

Las variables cualitativas se analizaron descriptivamente mediante frecuencias y las cuantitativas con medidas de centralización (promedio).

RESULTADOS

Durante los 18 meses de seguimiento se analizaron 170 solicitudes de linezolid y daptomicina, 116 (68,2%) correspondieron a linezolid y 54 (31,8%) a daptomicina. Se analizaron las solicitudes de uno y otro antibiótico por separado, obteniéndose los siguientes resultados:

• Linezolid:

La media de edad de los paciente fue de 62,56 ($\pm 16,4$ años). En cuanto al sexo, hubo un total de 85 (72,0%) hombres y 31 (28,0%) mujeres.

Los servicios prescriptores fueron: Hematología 36 (31,1%), Unidad de Cuidados Intensivos 34 (29,3%), Reanimación 14 (12,1%), Medicina Interna 10 (8,6%), Cirugía 5 (4,3%), Neumología 5 (4,3%), Neurología 5 (4,3%), Nefrología 2 (1,7%), Traumatología 2 (1,7%), Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios 2 (1,7%) y Oncología 1 (0,9%).

De las indicaciones, la más prevalente fue la de neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica con un total de 54 (46,5%) casos, seguida de 30 (25,9%) casos de infección por cocos G+ meticilin-resistentes con sensibilidad a vancomicina nula o disminuida. 25 (21,6%) pacientes fueron por shock séptico y en un total de 4 (3,4%) casos aparecieron sin indicación. En 3 (2,6%) pacientes la indicación no se ajustaba a la ficha técnica, los 3 eran infecciones originadas por cocos G(+) meticilinsensibles tratados de forma empírica y con sensibilidad a vancomicina óptima (Figura 1).

Se comenzaron de forma empírica 86 (74,1%) tratamientos y de forma etiológica o dirigida 30 (25,9%) tratamientos. En prácticamente la totalidad de los pacientes la pauta de tratamiento fue 600 mg/12h. A 4 pacientes (3,4%) se les ajustó la dosis a 300 mg/12h porque estaban sometidos a técnicas de diálisis extracorpórea. La media de días con tratamiento fue de 11 ($\pm 3,5$ días), en ningún caso superó los 28 días.

• Daptomicina:

La media de edad de los pacientes fue de 64,88 años ($\pm 14,5$ años). En cuanto al sexo, hubo un total de 32 (59,2%) hombres y 22 (40,8%) mujeres.

Los servicios prescriptores fueron: Medicina Interna 22 (40,7%), Cirugía 17 (31,5%), Nefrología 6 (11,2%), Unidad de Cuidados Intensivos 4 (7,4%), Neurología 3 (5,5%) y Reanimación 2 (3,7%).

La indicación más prevalente fue la de bacteriemia asociada a la infección de piel y tejidos blandos con un total de 25 (46,3%) casos, seguida por la bacteriemia producida por meticilin-resistentes con 19 (35,1%) casos. La indicación menos prevalente fue la de bacteriemia asociada a endocarditis del lado derecho con un total de 10 (18,6%) casos (Figura 2).

Se comenzaron de forma empírica 34 tratamientos y de forma etiológica o dirigida 20 tratamientos. La media de dosis al día fue de 387 mg (± 143 mg), a 4 pacientes se le pautó cada 48h. La media de días de tratamiento fue de 12 días ($\pm 6,5$ días). En dos casos el tratamiento duró 30 y 40 días, que correspondieron a dos pacientes con bacteriemia asociadas a endocarditis de lado derecho.

DISCUSIÓN

El aumento incipiente en la flora microbiana hospitalaria multirresistente así como la dudable eficacia de antibióticos tradicionales para estos organismos en determinados casos (el uso controvertido de vancomicina con sensibilidad intermedia en infecciones por SARM) hacen que nuevos agentes antibacterianos (linezolid y daptomicina) tengan cabida dentro del arsenal terapéutico tradicional¹¹. Por ello es importante realizar un uso racional de las nuevas alternativas terapéuticas, para que en un futuro cercano no pierdan su eficacia.

Este estudio tiene las limitaciones de un estudio descriptivo y retrospectivo, el cual se ha basado en la revisión de hojas de solicitud e historias clínicas.

En cuanto al uso de linezolid, la indicación más prevalente es la neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica invasiva, la mayoría de estos pacientes pertenecen al servicio de Hematología y UCI, con una media de días de tratamiento de 11 ($\pm 3,5$ días), ningún caso superó los 28 días de tratamiento. Presenta un escaso uso fuera de indicación, aunque un elevado porcentaje de tratamientos empíricos.

Todos los tratamientos a excepción de tres se ajustaron a la dosis establecida en ficha técnica. Estos tres pacientes llevaban una dosis de 600 mg/24h porque estaban sometidos a hemodiálisis. Estas dosis contrastan con las recomendadas en el estudio de Carcelero E.¹² donde sugieren que no es necesario modificar la dosis habitual de linezolid. No obstante sí existen estudios con pequeñas series de pacientes que establecen este tipo de pautas en pacientes sometidos a hemodiálisis como es nuestro caso¹³.

En los estudios de Rivas R.¹⁴ y Vicente C.¹⁵ de uso de linezolid, se pueden destacar varios datos respecto al actual. En ambos estudios, la infección de tejidos y partes blandas fue la indicación más frecuente (46,7% y 27%), sin embargo en este estudio la indicación más frecuente fue la neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. La media de días de tratamiento 11, superior a la media obtenida en el estudio de Rivas R.¹⁴ de 8, e inferior a la media del estudio de Vicente C.¹⁵ de 12,4 días. El servicio prescriptor que más demandó el tratamiento con linezolid en este estudio es Hematología y UCI, al igual que en el estudio de Vicente C.¹⁵, sin embargo en el estudio Rivas R.¹⁴ el servicio con mayor demanda fue Medicina Interna (aunque en dicho estudio fueron excluidos los pacientes de UCI, siendo un servicio con un alto consumo de linezolid, el 15% del total del hospital).

En cuanto al uso de daptomicina, la indicación más prevalente es la bacteriemia asociada a infección de piel y tejidos blandos, la mayoría de estos pacientes pertene-

Figura 1
Indicaciones linezolid

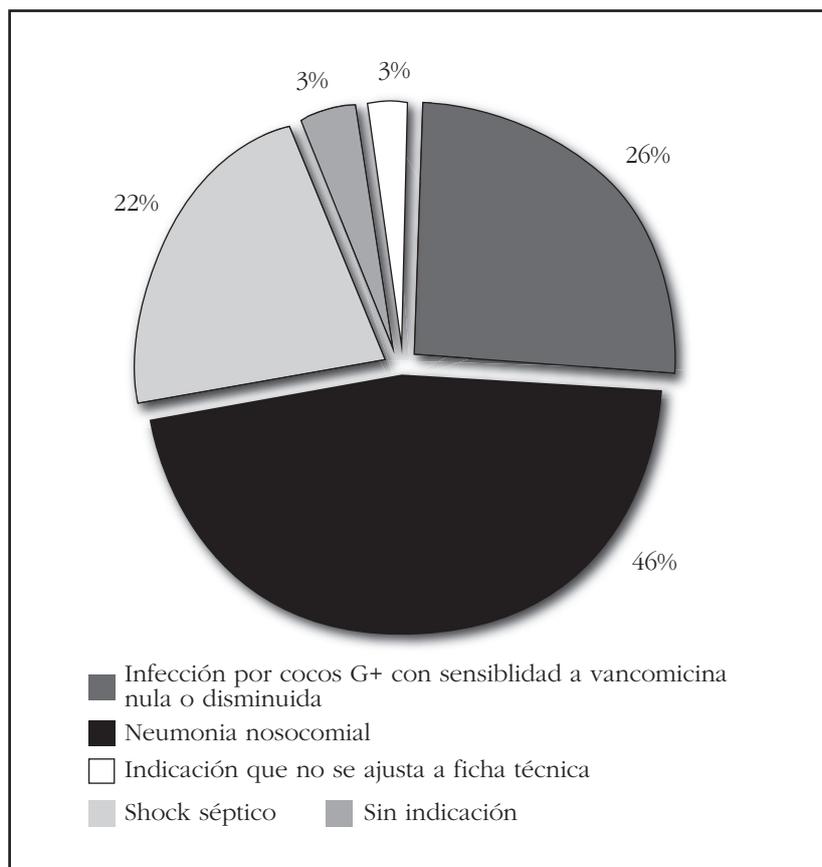
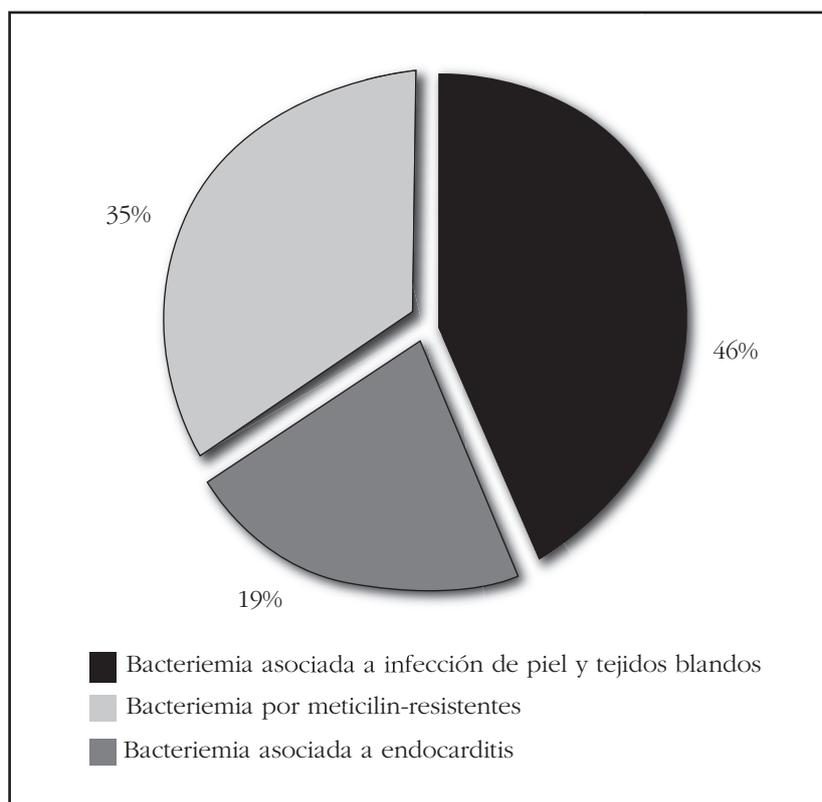


Figura 2
Indicaciones daptomicina



cen al servicio de Medicina Interna, con una media de días de tratamiento de 12 (se dieron dos casos de 30 y 40 días de tratamiento). Presenta un escaso uso fuera de indicación, aunque elevado porcentaje de tratamientos empíricos.

En los estudios de Vicente C.¹⁵ y Martín Clavo S.¹⁶ de uso de daptomicina, se destacan varios datos con respecto al actual. Tanto en el estudio de Vicente C.¹⁵ como en este estudio, la infección complicada de piel y tejidos blandos fue la indicación más prevalente con unos porcentajes bastante similares (40,5 y 47%). La media de días de tratamiento es de 12, al igual que en el estudio de Vicente C.¹⁵ con 12,7 días de media, sin embargo en el estudio de Martín Clavo S.¹⁶ la media fue menor, 8,7 días. Los dos pacientes con elevado número de días correspondieron a pacientes con mala evolución. El servicio prescriptor que más demandó daptomicina fue Medicina Interna en este estudio, sin embargo en los otros dos, fue UCI el servicio con mayor demanda.

En este estudio observamos que para ambos antibióticos el porcentaje de tratamientos fuera de indicación o bien con la indicación sin especificar es bastante bajo, sin embargo el porcentaje de tratamientos empíricos es alto (76% en el caso de linezolid y un 63% con daptomicina) en comparación con la bibliografía consultada¹⁴⁻¹⁶.

En conclusión linezolid y daptomicina se usan de manera óptima en nuestro medio. No obstante un seguimiento exhaustivo de dichos fármacos permitirá subsanar algunos errores en su utilización y aumentar la eficiencia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gobernado M. Daptomicina. Un antibiótico reevaluado. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20(1):11-8.
- Cui L, Tominaga E, Neoh H, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):1079.
- Maguiña-Vargas C, Ugarte-Gil A, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Med Per.* 2006;23(1):15.
- Muñoz Bellido JL, García Rodríguez JA. ¿Dispondremos de antimicrobianos adecuados frente a *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina? *Revista Española de Quimioterapia* 2006;19(4):313.
- Cercenado E. Enterococcus: Resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):59-65
- Paladino J. Linezolid: An oxazolidinone antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:2413-25.
- Wiedemann B. Test results: characterising the antimicrobial activity of daptomycin. *Clinical Microbiology and Infection* 2006;12(8):9-14.
- Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:13-20.
- Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:3-15.
- Carmona PM, Romá E, Monte E, García J y Gobernado M. Papel de linezolid en terapéutica antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(1):30-41.
- Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2009;27(2):105-115.
- Carcelero E, Soy D. [Antibiotic dose adjustment in the treatment of MRSA infections in patients with acute renal failure undergoing continuous renal replacement therapies]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 May; 30(5):249-56.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, et al. Removal Of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2004;32:2437-42.
- R. Rivas, M. Barrera, L. González, V. Domínguez, Sánchez y M.M. Romero. Efectividad y uso del linezolid en planta de hospitalización. *Farm Hosp.* 2011; 35(6):322-325.
- Vicente C, Huarte R, Serrano MN, Rezusta A, Palomo P, Arrieta R. Evaluación del uso de Daptomicina, Linezolid y Tigeciclina desde la implantación de un impreso de solicitud específico. Presentado en el 54º Congreso de la SEFH. 23 de Septiembre 2009. Zaragoza.
- Martín Clavo S, Gemio Zumalave P, Izquierdo Pajuelo MJ, Rivero Cava S, Rangel Mayoral JF, Liso Rubio FJ. Análisis de la utilización de Daptomicina. Presentado en el 53º Congreso de la SEFH. 21 de Octubre 2008. Valencia.

Caso Clínico

Toxicidad pulmonar tras tratamiento con metotrexato en artritis psoriásica, a propósito de un caso

Rev. OFIL 2016, 26;2:131-133

Fecha de recepción: 20/07/2015 - Fecha de aceptación: 21/12/2015

BARRAL JUEZ I, PÉREZ FERNÁNDEZ N, LOMBERA SÁEZ L, SALEGI ETXEBESTE I
Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián. Gipuzkoa (España)

RESUMEN

La toxicidad pulmonar por metotrexato es una complicación aguda y grave que se caracteriza por la aparición de tos seca, disnea y fiebre, con un patrón radiológico de infiltrado intersticial. A pesar de que la toxicidad pulmonar asociada a metotrexato es rara, se le ha estimado una incidencia de 3,9% y prevalencia de 5,5% pacientes/año expuestos a MTX, y aunque parece mucho más frecuente en casos de tratamiento de la artritis reumatoide (AR) que en artritis psoriásica (AP), también se ha referido en pacientes psoriásicos. La patogénesis no está bien definida, hallaz-

Palabras clave: Toxicidad pulmonar, fibrosis pulmonar, metotrexato, toxicidad por medicamentos.

gos sugieren que la inflamación en la lesión pulmonar inducida por MTX se produce a través de la vía MAPK. Los factores de riesgo reconocidos son la edad avanzada, la diabetes *mellitus*, la hipoalbuminemia y las manifestaciones extra articulares de la artritis reumatoide, especialmente la pulmonar. El tratamiento con glucocorticoides a dosis altas y las medidas de soporte respiratorio favorecen la resolución clínica completa, aunque la mortalidad alcanza el 20% en algunos grupos. El pronóstico pulmonar de los pacientes que superan la neumonitis es bueno, con una recuperación completa radiológica y funcional en la mayoría.

Pulmonary toxicity after treatment with methotrexate on psoriatic arthritis, a case report

SUMMARY

Pulmonary toxicity methotrexate is an acute and severe complication that is characterized by the appearance of dry cough, dyspnea and fever, with a radiological pattern of interstitial infiltrate. Although pulmonary toxicity associated with methotrexate is rare, it has been estimated incidence of 3.9% and 5.5%

prevalence of patients/year exposed to MTX, and although it appears much more frequently in case of treatment of rheumatoid arthritis (RA) in psoriatic arthritis (PA), also referred in psoriatic patients. The pathogenesis is not well defined, findings suggest that inflammation in MTX-induced lung injury occurs via the MAPK pathway. Recognized

risk factors include advanced age, diabetes mellitus, hypoalbuminemia and extra articular manifestations, especially pulmonary rheumatoid arthritis. Treatment with high-dose corticosteroids and respiratory support measures favoring the complete clinical resolution, although mortality reaches 20% in some groups. Pulmonary prognosis of patients in excess pneumonitis is good with a complete radiological and functional recovery in most.

Key Words: Pulmonary toxicity, pulmonary fibrosis, methotrexate, drug toxicity.

Correspondencia:

Iosu Barral Juez

Hospital Universitario Donostia

Begiristain Doktorea Pasealekua, 109

20014 Donostia-San Sebastian (Gipuzkoa)

Correo electrónico: iosu.barraljuez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito análogo del ácido fólico, inhibidor competitivo de la enzima dihidrofólico-reductasa que cataliza la reducción del ácido dihidrofólico en tetrahidrofólico. La Food and Drug Administration aprobó en 1972 por primera vez la indicación de MTX para el tratamiento de artritis psoriásica (AP)¹.

Posee una acción triple: antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Utilizándolo a altas dosis su principal efecto es la acción antifolato; sin embargo, su mecanismo a dosis bajas no está aclarado y sugiere que pueda guardar más relación con la capacidad de formar poliglutamatos intracelulares. La biodisponibilidad oral varía dependiendo de la dosis administrada. Aproximadamente el 50% se une a proteínas plasmáticas y después de su distribución por tejidos corporales, se encuentran concentraciones altas en forma de poliglutamatos en particular en el hígado, riñones y bazo^{2,3}.

La toxicidad pulmonar del MTX, primero descrita en la leucemia linfocítica aguda, se ha descrito posteriormente en artritis reumatoide (AR) y en la AP. No se relaciona ni con la dosis ni con la duración de la terapia, considerándose una reacción idiosincrásica^{4,5}. La fibrosis pulmonar asociada a metotrexato es un efecto adverso poco frecuente (<1/100)⁶, en algunos casos con resultado fatal⁷.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 71 años, fumador de 8 puros al día, con antecedentes de hipercolesterolemia, dermatitis eczematosa y artritis psoriásica tratada con MTX oral durante un año aproximadamente hasta diciembre de 2011. En enero de 2014 por brote articular, se reintroduce el MTX oral a dosis de 20 mg semanales y por ausencia de respuesta, en mayo del mismo año se aumenta la dosis a 30 mg subcutáneos semanales además de ácido fólico el día posterior a la administración de MTX, prednisona 5 mg oral al día y rofecoxib 90 mg oral al día.

Tras 5 semanas bajo la nueva pauta de tratamiento acude al Servicio de Urgencias por cuadro de 10 días de disnea progresiva hasta hacerse de reposo la noche previa, náuseas sin vómitos, tos seca y sudoración nocturna durante tres días con sensación febril. En el Servicio de Urgencias: temperatura: 37,9°C, hemodinámicamente estable. A la exploración física único hallazgo de crepitan-tes secos en ambas bases. Gasometría: pH 7,48, pO₂ 58, pCO₂: 29, Sat basal O₂ 92,2; analítica: creatinina, iones, glucosa, urea y bilirubina dentro de la normalidad; radiografía (Rx) de tórax: patrón intersticial bilateral sugestivo de neumopatía intersticial.

El paciente ingresa, se le suspende la prescripción de MTX e inicia tratamiento con levofloxacino IV 500 mg/12h que por persistencia de fiebre e insuficiencia respiratoria grave progresiva con aumento de las necesidades de oxígeno, se escala a piperacilina-tazobactam IV 4 g/8h. A las 72 h se repite la radiografía de tórax que muestra empeoramiento del patrón intersticial y se realiza una tomografía computerizada (TC) que confirma patrón intersticial periférico subpleural bilateral y áreas de bronquiolitis sugestivas de toxicidad. A su vez se realiza una broncoscopia para obtener muestras para microbiología mostrando como único hallazgo una PCR para *Pneumocystis spp* positiva débil. No se obtuvieron muestras para anatomía patológica.

Tras este resultado, se asocia al tratamiento previo sulfametoxazol/trimetoprima 800/160 mg oral/6h del que completará 21 días y metilprednisolona 1 mg/kg/12 h. Los parámetros inflamatorios mejoran y la fiebre remite. Los signos de insuficiencia respiratoria presentan una lenta y ligera mejoría que permite disminuir los flujos de oxígeno hasta 3 litros por minuto (lpm).

Tras 31 días de ingreso, es dado de alta con: oxigenoterapia a 3 lpm durante las 24 horas, omeprazol 20 mg oral/24h, prednisona 70 mg oral/24h, ácido alendrónico semanal, calcio/vitamina D 4500 mg/450 UI/24h ya que el tratamiento corticoideo se prevé de larga duración. Al inicio del seguimiento en consulta: espirometría: FVC 2380 cm³-58% FEV1 1930 cm³-66% FEV1/FVC 78.

A nivel ambulante, se inicia una pauta descendente de prednisona hasta cesar por completo el tratamiento tras un periodo de 7 meses.

Actualmente, el paciente presenta buena evolución clínica y funcional (espirometría: FVC 3520 cm³-87% FEV1 2830 cm³-98% FEV1/FVC 80), la Rx torácica no presenta infiltrados alveolares y el patrón intersticial se mantiene en ambas bases pulmonares.

DISCUSIÓN

A pesar de que la toxicidad pulmonar asociada a metotrexato es rara, se le ha estimado una incidencia de 3,9% y prevalencia de 5,5% pacientes/año expuestos a MTX, y aunque parece mucho más frecuente en casos de tratamiento de la AR que en AP, también se ha referido en pacientes psoriásicos ya desde el inicio de su indicación para esta enfermedad⁸.

Respecto a la imputabilidad del medicamento como causante del efecto adverso, se ha aplicado el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia basado en el de Karch y Lasagna^{9,10}, el cual clasifica la relación causal en 5 categorías (sin relación, condicional, posible, probable y definida) tras analizar 5 criterios (cronología, criterio bibliográfico, evolución tras retirada, reexposición y explicación alternativa). El resultado es de +6 puntos (probable relación causal).

A pesar de obtener una muestra positiva débil para *Pneumocystis spp*; el cuadro clínico, y sobre todo la evolución nos orienta a desestimar la causa infecciosa y pensar en una toxicidad provocada por el medicamento. Sin embargo, dada la gravedad del caso, se decide cubrir al patógeno tal y como dictan las recomendaciones. Una vez aplicado el algoritmo de Kremer, criterio diagnóstico específico para la toxicidad pulmonar por MTX y que consta de tres criterios mayores y cinco menores¹¹ puede considerarse el caso como "enfermedad definitiva" al cumplir los criterios mayores 2 y 3 (infiltrados alveolares o intersticiales en la radiografía de tórax, hemocultivos y esputos negativos) y al menos tres de los criterios menores (disnea menor de ocho semanas, tos no productiva y saturación basal de oxígeno menor a 90%). En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 1.153 notificaciones de sospechas de reacciones adversas para MTX y de ellas 11 casos (0,95%) hacen referencia a fibrosis pulmonar.

La patogénesis de la toxicidad pulmonar inducida por MTX no está bien definida, hallazgos sugieren que la inflamación en la lesión pulmonar inducida por MTX se produce a través de la vía MAPK, incluyendo HSP27. La activación HSP27 puede aumentar la secreción de IL-8, lo que resulta en una respuesta inflamatoria pulmonar tal como la neumonitis¹².

No se han investigado factores de riesgo predisponentes para la lesión pulmonar inducida por MTX en la AP, pero para la AR en poblaciones americanas y japoneses son los siguientes: edad avanzada, diabetes, afectación pleuropulmonar, el uso previo de FAME, hipoalbuminemia y sexo masculino entre otros^{13,14}.

La lesión pulmonar inducida por MTX suele presentarse de forma subaguda, sus síntomas aparecen antes de llegar al diagnóstico de confirmación, no parece estar relacionada con la dosis acumulada y en su patogénesis se han involucrado la coexistencia de diversos factores de riesgo, pero con resultados contradictorios. Ante su sospecha siempre hay que descartar otras causas de neumonitis (especialmente *Pneumocystis jirovecii* y carcinomatosis), siendo el diagnóstico de exclusión.

El tratamiento de elección aún no ha sido bien establecido y no existen ensayos clínicos prospectivos que lo estudien. Las recomendaciones son: descartar que se trate de etiología infecciosa y mientras tanto administrar terapia antibiótica, discontinuar la terapia con MTX, administrar terapia de soporte que incluya suplementación con oxígeno y ventilación mecánica si la situación clínica lo requiriese y glucocorticoides sistémicos¹⁵.

Esta forma de toxicidad pulmonar aguda tiene una alta mortalidad, del 13% en una revisión de la bibliografía del año 2004 y próxima al 20% en algunos grupos¹⁶. Por ello, es necesario suspender el fármaco en el momento en que se sospecha clínicamente esta complicación. Aunque hay casos aislados de reintroducción del MTX sin recidivas, la mayoría de autores coinciden en las posibilidades de una recaída fatal. El pronóstico pulmonar de los pacientes que superan la neumonitis es bueno, con una recuperación completa radiológica y funcional en la mayoría.

Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia del País Vasco.

BIBLIOGRAFÍA

- Rondon F, Mendez O, Spinel N, Ochoa C, Saavedra C, Penaranda E, et al. Methotrexate-induced pulmonary toxicity in psoriatic arthritis (PsA): case presentation and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(10):1379-84.
- Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 suppl 61):S21-233.
- Puig. Metotrexato: novedades terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(6):583-589.
- Hargreaves MR, Mowat AG, Benson MK. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five cases and review of published reports. *Thorax*. 1992;47(8):628-33.
- Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, Yamada H, Nakajima Y. Methotrexate-induced pulmonary injury: Serial CT findings. *J Thorac Imaging*. 2003;18(4):231-236.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [base de datos en internet]. Ficha técnica de Metoject®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73717/FT_73717.pdf.
- Micromedex® Healthcare series. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. USA. [Database on internet]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>.
- From E. Methotrexate pneumonitis in psoriatic. *Br J Dermatol*. 1975;93(1):107-110.
- Rodriguez Sasiain JM, Aguirre C. Farmacovigilancia. 1ª ed. País Vasco: UPV-EHU: 2004.
- Karch FE, Lasagna L. Towards of the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacology Ther*. 1971;21(3):247-254.
- Sáez-Abad D, Ruiz-Ruiz FJ, Monón-Ballarín S, Mozota-Duarte J, Marquina-Barcos A. Neumonitis secundaria a metotrexato. *An med Interna*. 2008;25:27-30.
- Kim YJ, Song M, Ryu JC. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology*. 2009;27:183-190.
- Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate lung injury group*. *Ann Intern Med*. 1997;127:356-364.
- Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort. *IOARRA. Mod Rheumatol*. 2010;20(3):280-286.
- UptoDate [Database on the internet]. Methotrexate-induced lung injury.
- Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000;15:373-81.

Tresiba[®], la innovación y el paciente centran “Experiencias 7.0”, un encuentro para recordar

La innovación y el paciente, de la mano de Novo Nordisk, fueron los grandes protagonistas de la reunión celebrada el pasado 27 de febrero en Madrid, en la Ciudad de la Imagen, y en la que se dieron cita más de 450 endocrinólogos de toda España. Un encuentro en el que se analizó lo que representaba la llegada de la innovadora insulina degludec (Tresiba[®]), para las personas con diabetes.

Moderado por el periodista Manuel Campo Vidal, a las 9 de la mañana del 27 de febrero comenzaba la reunión “Experiencias 7.0”, un encuentro en el que se dieron cita más de 450 endocrinólogos de toda España con el objetivo de analizar y compartir experiencias en torno a esta nueva insulina de acción ultra prolongada.

Durante el primer bloque, se profundizó en los retos actuales en el tratamiento de la diabetes y se puso el acento en la necesidad de seguir investigando para seguir innovando y seguir marcando una diferencia en la vida de las personas con diabetes. Al menos, así lo explicaba el Vicepresidente de dicha organización en España, Erik Lommerde, quien quiso enfatizar “el compromiso de Novo Nordisk desde hace más de 90 años por y para las personas con diabetes”. Compromiso que, en su opinión, “supone asimismo una gran responsabilidad para seguir innovando y seguir aportando soluciones a este colectivo hasta que podamos encontrar una cura a la diabetes”.

Por su parte, el doctor Francisco Pajuelo, Director Médico de Novo Nordisk, dialogó sobre el escenario con los diferentes representantes de las sociedades científicas que se ocupan de la diabetes. Así, recibió en el escenario a Manel Puig, Presidente de SEEN, Luis Castaño, Presidente de SEEP, Edelmiro Menéndez, Presidente de SED, y Antonio Zapatero, Vicepresidente de SEMI. Todos ellos coincidieron en el gran esfuerzo desarrollado por Novo Nordisk para poder traer Tresiba[®] al mercado español y el trabajo y entusiasmo mostrados por el equipo de la compañía para hacerlo posible.

En el segundo bloque de la mañana, los doctores Javier Salvador, Rafa Simó, Enrique Caballero y Antonio Pérez pasaron a desgranar la molécula, profundizando en los beneficios y diferencias de la misma con lo existente hasta ahora en el mercado. Asimismo, se dibujó la situación actual con las hipoglucemias y se reforzó la necesidad de mejorar la adherencia al tratamiento en aras del mejor control terapéutico.

Después de esta sesión se presentaron algunos de los datos de los ensayos clínicos con Tresiba[®]. Para ello, en una mesa moderada por el doctor Esteban Jódar, los doctores Francisco Tinahones, Nandu Thalange y Javier Ampudia presentaron resultados en diabetes tipo 1, niños y adolescentes, y diabetes tipo 2.

Presentada la clínica, llegó el momento del testimonio del paciente. Aquí, Juan Luis explicó a Manuel Campo Vidal su experiencia con la diabetes. Los miedos tras una hipoglucemia y la necesidad de tener en su vida una insulina que le permitiera convivir con su diabetes de una forma natural, en lugar de vivir volcado para su tratamiento. Su testimonio fresco y espontáneo hizo reflexionar sobre las pequeñas trabas a las que se enfrenta el paciente a diario y que pueden suponer una limitación en su día a día.

Para terminar las presentaciones, la jornada se cerró con una mesa de Experiencias. En ella, los doctores Pedro Mezquita, Francisco Merino, Santiago Tofé, Ángel Merchante, y Roque Cardona, compartieron con el resto de la audiencia sus experiencias con Tresiba[®] y los diferentes perfiles de pacientes para los que se puede utilizar el producto. Esto es, para todos.

Con el cierre final de Olga Insua y Antonio Araujo, directores de Marketing y Comercial respectivamente, quedó en manos de los clínicos la continuidad de seguir mejorando la vida de las personas con diabetes aceptando el reto a “Atreverse a dar el salto hacia el control de la enfermedad”.



Silvia Muñoz
Responsable de comunicación
Novo Nordisk Pharma S.A.

Cartas al Director

Medicamentos, promoción de las indicaciones *off-label*

Rev. OFIL 2016, 26;2:135-136

Fecha de recepción: 22/05/2015 - Fecha de aceptación: 31/03/2016

LÓPEZ TRICAS JM¹, ÁLVAREZ DE TOLEDO BAYARTE A²

1 Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria (España)

2 Farmacéutica Comunitaria de Zaragoza (España)

Sr. Director:

Los laboratorios han reclamado durante largo tiempo su derecho a informar a los prescriptores sobre indicaciones de sus medicamentos no incluidas en la ficha técnica o prospecto. A estas indicaciones no expresamente autorizadas por los Organismos Reguladores se les denomina con el anglicismo *off-label*. Aun cuando es un proceder ilegal, se trata de una práctica habitual en la relación entre la industria farmacéutica y los médicos. La promoción de indicaciones *off-label* por la industria farmacéutica ha dado lugar a numerosas denuncias. Mientras algunas sentencias judiciales han sido favorables a los laboratorios, otras han impuesto sanciones de cientos de millones de dólares por la promoción *off-label* de medicamentos.

En esta guerra de intereses contrapuestos ha sorprendido la demanda presentada por Amarin Pharma contra la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana arguyendo que la prohibición de la promoción *off-label* vulnera sus derechos constitucionales de compartir información con los médicos.

La decisión de Amarin Pharma es pionera por haberse anticipado a cualquier sanción por la Agencia de Alimentos y Fármacos norteamericana.

Aun cuando Amarin Pharma tiene su sede en Dublín, Irlanda, la demanda se ha presentado en la Corte de Distrito de New York.

El asunto es de gran trascendencia, no solo porque puede crear jurisprudencia para futuras demandas, sino porque, caso de ser favorable al laboratorio, se pone en entredicho la función reguladora de la propia Food and Drug Administration.

Un aspecto de la demanda tiene que ver con el posicionamiento de la FDA sobre el único producto comercializado de Amarin Pharma, denominado Vascepa® (etil éster del ácido eicosanoico icosapent etilo). En el año 2012 la FDA autorizó el uso de Vascepa® en pacientes con niveles extremadamente elevados de triglicéridos (apócope de triacilglicéridos). Sin embargo, cuando el labo-

ratorio pretendió expandir el mercado de su fármaco a personas con trigliceridemias más moderadas, la FDA rechazó su solicitud, a pesar que los estudios clínicos presentados por el fabricante mostraban que el fármaco reducía los niveles de triglicéridos de modo indubitado. El argumento de la FDA para desestimar la solicitud de Amarin Pharma fue que los estudios clínicos no mostraban una disminución del riesgo de enfermedad cardíaca, a pesar de la bien conocida asociación entre niveles elevados de triglicéridos en plasma y enfermedad cardíaca.

Los abogados de Amarin Pharma han declarado que el laboratorio no tenía como objetivo ampliar la prescripción de Vascepa® a un mayor número de pacientes, sino sencillamente "compartir los resultados de sus estudios clínicos con la comunidad médica y farmacéutica". Estos ensayos clínicos mostraban que Vascepa® disminuía las concentraciones de triglicéridos persistentemente elevadas. Por otra parte, Vascepa® tiene que "competir" con fabricantes de suplementos nutricionales elaborados a partir de aceite de pescado cuya comercialización es mucho menos exigente al no tener consideración de medicamentos.

Joel Kurtzberg, abogado de Amarin Pharma, declaró que Vascepa® ya se estaba prescribiendo en indicaciones *off-label*, actuación que los médicos pueden llevar a cabo legalmente. En sus declaraciones afirmó que "el laboratorio solo pretende aportar más información para que esta práctica se lleve a cabo con un conocimiento más pormenorizado del fármaco".

La FDA, por medio de su portavoz Sandy Walsh, declinó responder dado que el asunto se halla pendiente de resolución judicial.

Amarin Pharma no es el primer laboratorio en saltarse las reglas de la FDA norteamericana apelando a la "libertad de expresión". En el año 2012 un tribunal de apelación de Manhattan anuló la condena a Johnson & Johnson por su promoción de "usos no autorizados" de su antipsicótico Risperdal® (risperidona)¹. Inicialmente la

Correspondencia:

José Manuel López Tricas

Avda. Alcalde Gómez Laguna, 15 - 11°C

50002 Zaragoza

Correo electrónico: tricastriszar@telefonica.net

multinacional farmacéutica había solventado esta práctica ilegal con el pago de 181 millones de dólares. En la resolución de apelación, favorable al laboratorio, se afirmaba que la información suministrada era verdadera, esto es, no hubo maledicencia. La FDA no apeló la decisión; y esto sentó precedente. Desde entonces la industria farmacéutica ha tratado de persuadir a la Agencia Federal de Alimentos y Fármacos para que clarifique su posición en aspectos tales como la información de los resultados de los ensayos clínicos en indicaciones *off-label*. La FDA se encuentra pues en una disyuntiva: facilitar el acceso a la información sin perder su función reguladora sobre las indicaciones de los medicamentos que autoriza.

Tal vez el caso más paradigmático fue el proceso judicial entre el Gobierno Federal norteamericano y Alfred Caronia², delegado del laboratorio Orphan Medica. Alfred Caronia vendía Xyrem[®] (oxibato sódico), fármaco para tratamiento de la narcolepsia³.

Alfred Caronia fue acusado de promocionar el uso de Xyrem[®] para indicaciones *off-label* (insomnio y fibromialgia, entre otras). Se llevó a cabo una investigación federal en el año 2005, siendo grabado mientras promocionaba estas indicaciones a un supuesto médico que, de hecho era un informante gubernamental. Se le declaró culpable en el año 2008. Alfred Caronia recurrió la sentencia arguyendo su derecho a la libertad de expresión. El asunto llegó al Tribunal Supremo que anuló la primera condena a Alfred Caronia, basándose en una decisión judicial previa (*Sorrell vs. IMSHealth*)⁴, según la cual el gobierno no puede perseguir a ningún fabricante farmacéutico, o sus representantes, por promocionar fármacos legales incluso para indicaciones no aprobadas. Téngase en cuenta que

los médicos pueden prescribir cualquier medicamento para cualesquiera indicación, figure o no en la ficha técnica (esto es, haya sido autorizada, o no, por la FDA). Sin embargo, la Food, Drug & Cosmetic Act otorga a la Food and Drug Administration (FDA) la potestad de establecer las indicaciones autorizadas de un medicamento, considerándose ilegal la prescripción para las indicaciones no aprobadas de manera expresa.

Las interconexiones entre la FDA, el Departamento de Justicia y los poderosos lobbies farmacéuticos son complejas. A título de ejemplo, John R. Fleder, director del despacho de abogados Hyman, Phelps & McNamara, que representó a la FDA durante los procesos judiciales mencionados, trabaja en la actualidad defendiendo a los laboratorios farmacéuticos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Livingston MG. Risperidone. *Lancet* 1994;343(8895): 457-60.
2. US v Caronia: What are the implications? Tamara Fraizer/Fish & Richardson. March 15, 2013. <http://www.pharmacompliancemonitor.com/u-s-v-caronia-what-are-the-implications/4229/>. Consulta: mayo 2015.
3. Robinson DM, Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in the management of narcolepsy. *CNS Drugs*. 2007;21(4):337-54.
4. Sorrell, Attorney General of Vermont, et al. v IMS Health Inc. et al. Supreme Court of the United States. <http://www.supremecourt.gov/opinions/10pdf/10-779.pdf>. Consultado: mayo 2015.

REMSIMA es infliximab¹

Reflejo de innovación, calidad y eficacia.



Biotecnología avanzada al alcance de todos.

**CÓDIGO 2D DATA MATRIX,
TRAZABILIDAD
GARANTIZADA²**



Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Remsima 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Un vial contiene 100 mg de infliximab*. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. * Infiximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo es de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** **Artritis reumatoide:** Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en: • pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. • pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1 de la FT extensa). **Enfermedad de Crohn en adultos:** Remsima está indicado en: • el tratamiento de la Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. • el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). **Enfermedad de Crohn en pediatría:** Remsima está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infiximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional. **Colitis ulcerosa:** Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presenten intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. **Colitis ulcerosa en pediatría:** Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias. **Espondilitis anquilosante:** Remsima está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional. **Artritis psoriásica:** Remsima está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. Remsima deberá administrarse - en combinación con metotrexato - o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato. Infiximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver sección 5.1 de la FT extensa). **Psoriasis:** Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1 de la FT extensa). **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento con Remsima se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima debe ser administrado por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información especial. Durante el tratamiento con Remsima deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores. **Posología: Adultos (>18 años)** **Artritis reumatoide:** 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Remsima debe administrarse concomitantemente con metotrexato. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este período, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. **Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave:** 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son: • Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o • Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. **Enfermedad de Crohn activa, fistulizante:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son: • Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o • Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado. **Colitis ulcerosa:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo. **Espondilitis anquilosante:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. **Artritis psoriásica:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. **Psoriasis:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. **Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide:** Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. **Readministración en colitis ulcerosa:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en espondilitis anquilosante:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en artritis psoriásica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en psoriasis:** La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver sección 5.1 de la FT extensa). La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8). **Readministración para todas las indicaciones:** Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver sección 4.8). En esta situación, Remsima debe ser iniciado de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente. **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)** No se han realizado estudios específicos con Remsima en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2 de la FT extensa). Para mayor información en relación a la seguridad de Remsima en pacientes de edad avanzada ver secciones 4.4 y 4.8. **Insuficiencia renal y/o hepática** Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). **Población pediátrica Enfermedad de Crohn (6 a 17 años):** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. **Colitis ulcerosa (6 a 17 años):** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. **Psoriasis:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Artritis reumatoide juvenil:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Insuficiencia renal y/o hepática** Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). **Forma de administración:** Remsima debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Remsima se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocodisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). **Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos** En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remsima (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un período no inferior a 1 hora. Si se presenta una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg (ver sección 4.8). Para instrucciones de preparación y administración, ver sección 5.6. **4.3 Contraindicaciones** Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al infliximab (ver sección 4.8), a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados (o declarados) en la historia clínica del paciente. **Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad:** Infiximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.8). Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas a la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocodisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Remsima (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Remsima. Se debe advertir a los pacientes de que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier acontecimiento adverso tardío (ver sección 4.8). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un período prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. **Infecciones:** Antes, durante y tras el tratamiento con Remsima, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este período. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Remsima. Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Remsima en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales demuestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares.

La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF α puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Remsima, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Remsima e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada. **Tuberculosis** Se ha notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Remsima, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Remsima (ver sección 4.3). Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con Remsima. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar Remsima, de acuerdo con las recomendaciones locales. Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes del inicio de Remsima en pacientes que presentan varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Remsima en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento. Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente. Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remsima. **Infecciones fúngicas invasivas** En los pacientes tratados con Remsima, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Remsima antes de iniciar dicho tratamiento. **Enfermedad de Crohn fistulizante** Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Remsima hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3). **Reactivación de la hepatitis B (VHB)**: Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Remsima. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Remsima deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral conjuntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Remsima e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado. **Acontecimientos hepatobiliares**: Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Remsima, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración. **Administración concomitante de inhibidor de TNF- α y anakinra**: Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por tanto, no se recomienda la combinación de Remsima y anakinra. **Administración concomitante de inhibidor de TNF- α y abatacept**: En los ensayos clínicos, la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Remsima y abatacept. **Administración concomitante con otras terapias biológicas**: No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales. **Cambio entre FAME biológicos**: Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección. **Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos**: En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con Remsima. En lactantes expuestos a infliximab en el útero se ha notificado el desenlace mortal debido a la infección diseminada por *Bacillus Calmette y Guérin* (BCG) tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un período de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero (ver sección 4.6). Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instalación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Remsima. **Procesos autoinmunes**: La deficiencia relativa de TNF, que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoide después del tratamiento con Remsima y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Remsima (ver sección 4.8). **Trastornos neurológicos**: El uso de antagonistas del TNF, como infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con Remsima. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Remsima. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos**: En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante. Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HTCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver sección 4.8). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel. Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional utilizando datos de los registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Remsima, incluidas aquellas mayores de 60 años. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver sección 4.8). Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento. **Insuficiencia cardíaca**: Remsima deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remsima en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8). **Reacciones hematológicas**: Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de Remsima en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. **Otros**: La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remsima deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas. La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrótica. **Poblaciones especiales - Pacientes de edad avanzada (>65 años)** La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años de edad tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad, algunos con un desenlace mortal. Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8). **- Población pediátrica Infecciones** En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver sección 4.8). **Vacunaciones** Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos** Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones. En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de Remsima con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Remsima, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y Remsima. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Remsima (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, emba-razo y lactancia Mujeres en edad fértil** Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remsima. **Embarazo** La moderada cifra de embarazos expuestos a infliximab estudiados de forma prospectiva y con desenlace conocido (aproximadamente 450), incluyendo un número limitado de embarazos expuestos a infliximab durante el primer trimestre (aproximadamente 230), no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3 de la FT extensa). La experiencia clínica disponible es muy limitada

para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8). **Lactancia** Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con Remsima. **Fertilidad** No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver sección 5.3 de la FT extensa). **4.7 Efectos**

sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Remsima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de Remsima (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAM más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfoma, linfomas de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas** En la Tabla 1 se enumeran las RAM basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infecciones: Muy frecuentes:

infección vírica (por ejemplo influenza, infección por herpes virus) Frecuentes: infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos) Poco frecuentes: tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis) Raras: meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomycosis, criptococosis, blastomycosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] y micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis) Frecuencia no conocida: infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):

Raras: Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino. Frecuencia no conocida: Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía Poco frecuentes: Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis Raras: Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática **Trastornos del sistema inmunitario:** Frecuentes: Síntoma alérgico respiratorio Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero Raros: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis **Trastornos psiquiátricos:** Frecuentes: Depresión, insomnio Poco frecuentes: Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo Raros: Apatía **Trastorno del sistema nervioso:** Muy frecuentes: Cefaleas Frecuentes: Vértigo, mareo, hipostesia, parestesia Poco frecuentes: Crisis convulsivas, neuropatías Raras: Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal) **Trastornos oculares:** Frecuentes: Conjuntivitis Poco frecuentes: Queratitis, edema periorbitario, orzuelo Raros: Endoftalmitis

Frecuencia no conocida:

Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las dos horas después de la perfusión **Trastornos cardíacos:** Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones Poco frecuentes: Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia Raros: Cianosis, derrame pericárdico Frecuencia no conocida: Isquemia de miocardio/infarto de miocardio ocurrido durante o en las dos horas después de la perfusión. **Tanostornos vasculares:** Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial Poco frecuentes: Isquemia periférica, tromboflebitis, hemátoma Raros: Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis Frecuentes: Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis Poco frecuentes: Edema pulmonar, broncospasmo, pleuresia, derrame pleural Raros: Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis) **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: Dolor abdominal, náusea Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento Poco frecuentes: Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queratitis **Trastornos hepatobiliares:** Frecuentes: Función hepática anormal, elevación de transaminasas Poco frecuentes: Hepatitis, daño hepatocelular, colelitiasis Raros: Hepatitis autoinmune, ictericia Frecuencia no conocida: Fallo hepático **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia Poco frecuentes: Erupción vesicular, onicomycosis, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel Raros: Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis Frecuencia no conocida: Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuentes: Artralgias, mialgia, dolor de espalda **Trastornos renales y urinarios:** Frecuentes: Infección del tracto urinario Poco frecuentes: Pielonefritis **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Poco frecuentes: Vaginitis **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: Reacción relacionada con la perfusión, dolor Frecuentes: Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema Poco frecuentes: Alteraciones en la cicatrización Raros: Lesión granulomatosa **Exploraciones complementarias:** Poco frecuentes: Autoanticuerpos positivos Raras: Alteraciones del complemento. (*) incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4. **Relaciones relacionadas con la perfusión:** En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produjera durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el periodo de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el periodo de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el periodo de mantenimiento. En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes. En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (< 1) en un paciente que recibía infliximab en monoterapia. En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncospasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de infliximab. También se han notificado casos extremadamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia/infarto de miocardio ocurridos durante o en las dos horas después de la perfusión de infliximab (ver sección 4.4). **Reacciones a la perfusión tras la readministración de infliximab:** Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a < 1 (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas. **Hipersensibilidad tardía:** En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4). En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %. **Inmunogenicidad:** Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección 4.4). **Infecciones:** En pacientes tratados con infliximab se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad > 5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4). En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4). En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias mortales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces mortal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. **Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas:** En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representaban 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 años-paciente. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma. Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver sección 4.4). En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello. Un estudio

Tabla 2: Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

| Indicación | Número de pacientes ³ | | Mediana de seguimiento (semanas) ⁴ | | ≥ 3 x LSN | | ≥ 5 x LSN | |
|----------------------------------|----------------------------------|------------|---|------------|----------------|------------|----------------|------------|
| | Placebo | Infliximab | Placebo | Infliximab | Placebo | Infliximab | Placebo | Infliximab |
| Artritis reumatoide ¹ | 375 | 1087 | 58,1 | 58,3 | 3,2 % | 3,9 % | 0,8 % | 0,9 % |
| Enfermedad de Crohn ² | 324 | 1034 | 53,7 | 54,0 | 2,2 % | 4,9 % | 0,0 % | 1,5 % |
| Enfermedad de Crohn en pediatría | N/A | 139 | N/A | 53,0 | N/A | 4,4 % | N/A | 1,5 % |
| Colitis ulcerosa | 242 | 482 | 30,1 | 30,8 | 1,2 % | 2,5 % | 0,4 % | 0,6 % |
| Colitis ulcerosa en pediatría | N/A | 60 | N/A | 49,4 | N/A | 6,7 % | N/A | 1,7 % |
| Espondilitis anquilosante | 76 | 275 | 24,1 | 101,9 | 0,0 % | 9,5 % | 0,0 % | 3,6 % |
| Artritis psoriásica | 98 | 191 | 18,1 | 39,1 | 0,0 % | 6,8 % | 0,0 % | 2,1 % |
| Psoriasis en placas | 281 | 1175 | 16,1 | 50,1 | 0,4 % | 7,7 % | 0,0 % | 3,4 % |

1. Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato. 2. Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados a infliximab, están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de placebo de infliximab. 3. Número de pacientes evaluados para ALT. 4. La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver sección 4.4). Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4). **Insuficiencia cardíaca:** En un estudio en Fase II enfocado a evaluar infliximab en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad. **Acontecimientos hepatobiliares:** En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían infliximab, sin progresión a daño hepático severo. Se han observado elevaciones de ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron infliximab que en controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver sección 4.4). **Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA):** En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4). **Población pediátrica. Pacientes con artritis reumatoide juvenil:** Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato. **Reacciones a la perfusión:** Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.4). **Inmunogenicidad:** Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg. **Infecciones:** Se produjeron infecciones en el 68 % (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65 % (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47 % (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas (ver sección 4.4). **Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn:** Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver sección 5.1 de la FT extensa) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7 %), sangre en heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), enrojecimiento facial (8,7 %), infección vírica (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8 %). A continuación se comentan otras consideraciones especiales. **Reacciones relacionadas con la perfusión:** En REACH, el 17,5 % de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafilácticas que no fueron graves. **Inmunogenicidad:** Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos. **Infecciones:** En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6 % y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave). **Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa:** En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta de administración cada 12 semanas frente a la pauta de administración cada 8 semanas. **Reacciones relacionadas con la perfusión:** En total, 8 (13,3 %) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2 %) del grupo de tratamiento cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0 %) del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada. **Inmunogenicidad:** Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 4 (7,7 %) pacientes hasta la semana 54. **Infecciones:** Se notificaron reacciones en 31 (51,7 %) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 14/23 (60,9 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se notificaron infecciones graves en 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados. En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [75,0 %]) frente a 15/60 [25,0 %]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la perfusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años. **Experiencia postcomercialización:** Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicas, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver secciones 4.4 y 4.8). **Información adicional sobre poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):** En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en los pacientes menores de 65 años de edad (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años frente al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis:** No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes:** Sacarosa, polisorbato 80, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de sodio dihidrato. **5.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Período de validez:** 60 meses. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá usarse tan pronto como sea posible pero dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberán sobrepasar 24 horas a 2°C - 8°C. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 5.3. **5.5 Pureza y contenido del envase:** Vial de vidrio Tipo 1 con un tapón de goma (butilo) y un cierre de aluminio con un disco extraíble. Remsima está disponible en envases con 1 vial. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** 1. Es necesario calcular la dosis y el número de viales de Remsima. Cada vial de Remsima contiene 100 mg de infliximab. También es preciso calcular el volumen total de solución reconstituida de Remsima necesario. 2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada vial de Remsima con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar el tapón extraíble del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Se debe insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. La solución debe removerse con suavidad mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. EL VIAL NO DEBE AGITARSE. Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución debe ser de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. 3. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe diluirse hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Remsima reconstituido. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe añadirse lentamente al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y mezclarse suavemente. 4. La solución para perfusión intravenosa debe administrarse durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Debe usarse sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remsima se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2°C y 8°C. Las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa no deben conservarse para su reutilización. 5. Antes de su administración, Remsima se debe inspeccionar visualmente en cuanto a partículas o alteración del color. No debe utilizarse si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. 6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410. Hungría. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/13/853/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 10/septiembre/2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES DEL PRODUCTO Y PRECIO RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Incluido en la oferta del SNS. Para más información, consultar la Ficha Técnica completa del producto.

Uso profilático de omeprazol: qual é o risco/benefício?

Rev. OFIL 2016, 26;2:142-145

Fecha de recepción: 02/10/2015 - Fecha de aceptación: 15/02/2016

RODRIGUES ABJAUDE SA¹, DE CARVALHO MASTROIANNI P²

1 Mestre em Ciências Farmacêuticas

2 Professora Doutora do Departamento de Fármacos e Medicamentos

Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Araraquara-SP (Brasil)

Sr. Diretor:

A indicação de medicamento inibidor de bomba de prótons (IBP) como o omeprazol, tem aumentado excessivamente tanto no ambiente hospital quanto ambulatorial¹. Segundo Mastroianni *et al.*² ao estimarem a prevalência de admissão hospitalar por reações adversas a medicamentos, verificaram que o omeprazol foi o medicamento mais comumente relacionado com a admissão hospitalar. Tal fenômeno pode estar relacionado ao uso deste medicamento, devido ao uso abusivo ou prescrição irracional de omeprazol.

O uso do omeprazol profilático é aprovado na bula para as seguintes indicações: Condições hipersecretórias gástricas patológicas; Esofagite de refluxo; Prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais; Proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e Síndrome de Zollinger-Ellison³. Assim como em todas as terapias medicamentosas, para que os medicamentos sejam efetivos e seguros, é indicado usar os IBP apenas quando prescrito com indicações aprovadas e reavaliar o uso crônico quando houver necessidade para garantir a segurança do paciente.

Por outro lado, o uso profilático de omeprazol não indicado na bula ou *off-label* é muito difundido atualmente. Alguns autores demonstram os motivos que justificaram as prescrições do uso *off-label* do omeprazol: Confirmação endoscópica da doença ulcerosa⁴; Baixas doses de AINE ou uso esporádico⁴; Dispepsia não úlcera⁴; Gastrite de superfície média⁴; Hemorragia digestiva alta⁴; Profilaxia de corticoides¹; Metaplasia intestinal⁴; Prescrições sem diagnóstico⁴; Polimedicação⁴; Polimedicação sem AINE⁴; e Profilaxia de úlcera de estresse¹.

O uso *off-label* do medicamento é realizado de acordo com a decisão clínica do profissional de saúde e, ocasionalmente, pode ser considerado com um erro de medicação. Em algumas particularidades, observa-se o uso não aprovado no Brasil, mas em órgãos regulamentadores de outros países, já se encontram certas indicações clínicas

aprovadas no registro do medicamento. Portanto, o uso *off-label* em um determinado país, não implica necessariamente um erro de medicação.

O uso *off-label* de medicamentos, sendo documentado este uso e que não tenha alternativas farmacêuticas, pode ser considerado uma prática legal e clinicamente apropriado, desde que justificado por estudo de alta evidência, diante do contexto de uma proposta de investigação, ou uso particular pelas situações de uma clínica individual⁵. Entretanto, esta conduta de uso *off-label* de medicamento não deve prosseguir, pois não há evidências robustas da segurança do uso profilático não indicado na bula, uma vez que o uso *off-label* pode aumentar a ocorrência de RAM⁶. Assim, o uso *off-label* do medicamento pode expor o paciente em risco desnecessário.

A fim de conhecer este risco da exposição do uso do omeprazol, foi realizada uma revisão na literatura e foram encontrados alguns estudos que demonstram os riscos do omeprazol associados com alguns eventos adversos e outros artigos não encontraram associação entre omeprazol e determinados eventos ou talvez seja considerados eventos raros (Tabela 1).

Alguns eventos adversos a medicamentos, na maioria dos casos, parecem ser reversíveis com a remoção do medicamento, no entanto, podem afetar grande número de usuários de IBP⁷. Considerando a ampla prescrição de IBP durante longos períodos de tempo, os profissionais de saúde devem estar atentos aos potenciais RAM para promover a segurança do paciente⁷.

De acordo com Varallo *et al.*⁸, a polimedicação é um fator de risco para a ocorrência de evento adverso ao medicamento. No entanto, quando ocorre a polimedicação é muito comum a prescrição *off-label* do omeprazol para prevenir as reações adversas devido administração de vários medicamentos. Por outro lado, este aumento da prescrição de omeprazol profilático está frequentemente associado com internações hospitalares, demonstrando a importância de se avaliar o risco/benefício do uso profilático de omeprazol⁸.

Correspondencia:

Patricia de Carvalho Mastroianni

Rodovia Araraquara-Jaú, Km 1

4801-902 Araraquara-SP (Brasil)

Correo electrónico: patriciamastroianni@yahoo.com.br

Tabela 1
Associação ou não do uso do omeprazol com eventos adversos

| Eventos adversos | Associação com omeprazol | Não associação com omeprazol |
|--|---|---|
| Adenoma de colón | - | Singh et al. Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007;26:1051-1061 |
| Alterações proliferativas gástrica | Menegassi et al. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. <i>ABCD Arq Bras Cir Dig.</i> 2010;23(3):145-149 | - |
| Asma | - | Stordal et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. <i>Arch Dis Child.</i> 2005;90:956-960 |
| Aumento das enzimas hepáticas | Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. [Database on the Internet]. PEPRAZOL®: omeprazol. MS nº: 1.0033.0097. São Paulo. Libbs Farmacêutica Ltda, 2009. Bula de medicamento. [cited 2013 feb. 19]. Available from: http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp | - |
| Aumento do risco de asma concomitante ao refluxo gastroesofágico | Harding et al. Asthma and Gastroesophageal Reflux: Acid Suppressive Therapy Improves Asthma Outcome. <i>The American Journal of Medicine.</i> 1996;100:395-405 | - |
| Aumento do risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> | Stevens et al. Differential risk of <i>Clostridium difficile</i> infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety.</i> 2011;20:1035-1042. Linsky et al. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection. <i>Arch Intern Med.</i> 2010;170(9):772-778. Cadle et al. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in <i>Clostridium difficile</i> colitis. <i>Am J Health-Syst Pharm.</i> 2007;64:2359-2363 | - |
| Diminuição da absorção de ferro | Mccoll KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2009;104 Suppl 2:S5-9 | Koop, Bachem. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 1992;14(4):288-292 |
| Diminuição da absorção da vitamina B ₁₂ | Lam et al. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B ₁₂ Deficiency. <i>JAMA.</i> 2013;310(22):2435-2442. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. [Database on the Internet]. PEPRAZOL®: omeprazol. MS nº: 1.0033.0097. São Paulo. Libbs Farmacêutica Ltda, 2009. Bula de medicamento. [cited 2013 feb. 19]. Available from: http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp | Koop, Bachem. Serum iron, ferritin, and vitamin B ₁₂ during prolonged omeprazole therapy. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 1992;14(4):288-292 |
| Esteatorréia de fibrose cística | Proesmans et al. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. <i>Eur J Pediatr.</i> 2003;162:760-763 | - |
| Fratura com a redução da absorção de cálcio | Soriano et al. ²⁵ . Study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting. <i>Pharmacotherapy.</i> 2014. Fraser et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multi-center Osteoporosis Study. <i>Osteoporos Int.</i> 2013;24:1161-1168. Khalili et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. <i>BMJ.</i> 2012;344:e372 | Roux et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. <i>Osteoporos Int.</i> 2012;23:277-284 |

Tabela 1
Associação ou não do uso do omeprazol com eventos adversos (cont.)

| Eventos adversos | Associação com omeprazol | Não associação com omeprazol |
|--|--|--|
| Ginecomastia | Carvajal et al. Gynaecomastia Associated with Proton Pump Inhibitors. A Case Series from the Spanish Pharmacovigilance System. <i>Drug Safety</i> . 2007;30(6):527-531 | - |
| Hipercalemia | Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. [Database on the Internet]. PEPRAZOL®: omeprazol. MS nº: 1.0033.0097. São Paulo. Libbs Farmacêutica Ltda, 2009. Bula de medicamento. [cited 2013 feb. 19]. Available from: http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp | - |
| Hipomagnesemia | Rodríguez et al. Hipomagnesemia asociada a inibidores de bomba de protones. <i>Medicina Interna do México</i> . 2013;29(1):62-66. Tamura et al. Omeprazole and Esomeprazole associated Hypomagnesaemia: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System. <i>International Journal of Medical Sciences</i> . 2012;9(5):322-326 | Koulouridis et al. Out-of-hospital use of proton pump inhibitors and hypomagnesemia at hospital admission: a nested case-control study. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2013;62(4):730-737. Faulhaber et al. Serum magnesium and proton-pump inhibitors use: A cross-sectional study. <i>Rev Assoc Med Bras</i> . 2013;59(3):276-279 |
| Hiponatremia | Buon et al. Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2013;61(11):2052-2054. Bahat G. Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults. <i>JAGS</i> . 2014;62(6) | - |
| Nefrite intersticial aguda (elevação das concentrações da ureia e/ou da creatinina sérica) | Härmark et al. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2007;64(6):819-823. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. ADRAC. [Database on the Internet]. Prepared by the Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) and the Office of Medicine Safety Monitoring (OMSM) of the TGA. 2003;22(2). [cited 2013 Apr. 15]. Available from: http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0304.htm#a3 Myers et al. Acute Interstitial Nephritis Due to Omeprazole. <i>AJG</i> . 2001;96(12):3428-3421 | - |
| Peritonite bacteriana espontânea | Bajaj et al. Association of Proton Pump Inhibitor Therapy With Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients With Ascites. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2009;104:1130-1134 | - |
| Pneumonia | Rodríguez et al. Acid-suppressive Drugs and Community-acquired Pneumonia. <i>Epidemiology</i> . 2009;20(6) | - |
| Reações anafiláticas ao omeprazol | Ramírez et al. Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. <i>Clinical & Experimental Allergy</i> . 2012;43:344-352. Lobera et al. Nine Cases of Omeprazole Allergy: Cross-Reactivity Between Proton Pump Inhibitors. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2009;19(1):57-60 | - |
| Risco de doença celíaca | Lebwohl et al. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. <i>Digestive and Liver Disease</i> . 2014;46:36-40 | - |

Mesmo assim, os IBP são amplamente administrados e, na maioria das vezes, são considerados efetivos e seguros. No entanto, considerando que o conhecimento relativo ao aspecto de segurança de um medicamento pode ser modificado durante o tempo, devido ao número de usuários e à ampliação do seu uso com relação às características dos pacientes. Torna-se relevante a avaliação do risco, uma que não foi avaliado o risco e o benefício do uso profilático do omeprazol, considerando o uso indicado e o uso *off-label*, e as consequências para a segurança do paciente.

Portanto, sugere-se a avaliação do uso do omeprazol profilático principalmente para o uso *off-label* por meio de monitoramento e notificação de eventos adversos, a fim de identificar os pacientes suscetíveis a determinado risco ao uso do omeprazol e consequente diminuição da frequência de eventos adversos e evidenciar os benefícios (efetividade) do uso *off-label*.

Agradecimentos: À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) número do processo 2013/12681-2; e à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother.* 2006;40(7-8):1261-1266.
2. Mastroianni PC, Varallo FR, Barg MS, Noto NA, Galduróz JCF. Contribuição do uso de medicamentos para internação hospitalar. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2009;45(1):163-70.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. [Database on the Internet]. PEPRAZOL®: omeprazol. MS nº: 1.0033.0097. São Paulo. Libbs Farmacêutica Ltda, 2009. Bula de medicamento. [cited 2013 feb. 19]. Available from: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp>.
4. Sánchez-Cuén JA, Irineo-Cabrales AB, Bernal-Magaña G, Peraza-Garay FJ. Inadequate prescription of chronic consumption of proton pump inhibitors in a hospital in Mexico. Cross-sectional study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(3):131-137.
5. Gazarian M, Kelly M, Mcphee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006;185(10):544-548.
6. Muhlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(3):25-31.
7. Carvajal A, Macias D, Gutiérrez A, Ortega S, Sáinz M, Arias LHM, Velasco A. Gynaecomastia Associated with Proton Pump Inhibitors. A Case Series from the Spanish Pharmacovigilance System. *Drug Safety.* 2007;30(6):527-531.
8. Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni PC. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics.* 2014;69(3):163-167.



Science For A
Better Life

Bayer e Innovación

Visión.

Nuestras innovaciones ayudan a mejorar la vida de las personas y permiten a la sociedad enfrentarse a los retos del futuro.

Sostenibilidad en salud en las farmacias comunitarias

Rev. OFIL 2016, 26;2:147-148

Fecha de recepción: 10/08/2015 - Fecha de aceptación: 12/04/2016

ÁLVAREZ-RISCO A, DEL AGUILA-ARCENTALES S

Facultad de Ciencias Administrativas y Recursos Humanos. Universidad de San Martín de Porres. Lima (Perú)

Sr. Director:

Se puede considerar "sostenibilidad" como una palabra de moda, que puede no comprenderse a plenitud pero se usa cada vez más sin conocer su real alcance; sin embargo, para los actores del sistema de salud es obligatorio. De este modo, no solo la dispensación de medicamentos a un paciente o el seguimiento farmacoterapéutico son los medios para asegurar la sostenibilidad sino que además lo que pasa en el interior de la farmacia comunitaria también requiere de esfuerzos para asegurar la sostenibilidad del servicio.

Sostenibilidad ambiental

¿Somos eficientes en el uso de los recursos en la farmacia comunitaria? Iniciemos evaluando los materiales que se usan a diario para las labores administrativas, las mismas que muchas veces no son evaluadas para encontrar un uso eficiente del papel, por ejemplo, habiendo impresiones innecesarias diariamente. Este tipo de conducta se explica por la ausencia de procedimientos operativos estandarizados que contemplen esa conducta de cuidado de los papeles. Otro aspecto es el uso de los equipos de cómputo, muchos de los cuales no son apagados al acabar el día de atención. Estos son situaciones prevenibles para generar sostenibilidad ambiental en las farmacias. Estas conductas eficientes permiten la reducción de nuestra huella de carbón.

El conocimiento para tener una conducta que contribuya con la sostenibilidad ambiental se debe brindar desde las universidades¹ como proyectos vinculantes con los estudiantes de farmacia, de modo que no solo son conductas sino también proyectos los que se deben generar para tener propuestas innovadoras que permitan la ecoeficiencia. Incluso, la Agencia Norteamericana de Protección Ambiental (EPA por sus siglas en inglés) presenta en su página Web un ranking de Universidades que usan recursos verdes, tal es el caso de la Universidad de Pensilvania (en el primer lugar hasta abril 2015) que utiliza como recursos el aire para lograr generar los kilowatts necesarios para desarrollar las actividades diarias².

Asimismo, existen rankings mundiales propuestos desde otras instituciones, como el caso de la UI Green-Metric World University Ranking, el cual lidera la Universidad de Nottingham. Se tiene varias universidades en distintos puestos: Universidad Federal de Lavras (26), Universidad de Barcelona (28), la Universidad Autónoma de Madrid (33), Universidad Autónoma de Barcelona (44), Universidad Autónoma de México (47), Universidad Nacional de Colombia (107), Universidad de Puerto Rico Mayaguez (151), Pontificia Universidad Católica del Perú (239), Pontificia Universidad Católica de Chile (288).

Sostenibilidad social

El trabajo en las farmacias comunitarias es de muchas horas, con el hábito de comer diferentes tipos de fiambres, lo cual genera que se gane peso, generando valores del índice de masa corporal (IMC) en estos trabajadores el cual es un indicador de obesidad. Por ello, debe procurarse el asegurar la salud de los trabajadores de la farmacia, para brindar salud y tener salud como regla de oro.

Estas ideas surgen de distintos programas exitosos en el mundo, como el que realiza, por ejemplo, la Universidad de Maryland en los Estados Unidos³ y la Universidad de Oxford en el Reino Unido mediante la Unidad de Variación Biocultural y Obesidad⁴.

De otro lado, se necesita tomar acción contra el tabaquismo. Se conoce desde hace años las campañas de difusión contra el cese del tabaquismo, sin embargo, dentro de los trabajadores del sistema de salud, incluyendo a las farmacias, se tienen trabajadores que siguen fumando. Se necesita también de esfuerzos para cambiar estas conductas. En razón de ello, es necesario contar con reglas claras expresadas en documentos (como lo de estar prohibido salir fuera de la farmacia "a fumarse un cigarrillo"). Se debe tomar en cuenta las reglas que se tienen en otras instituciones, incluso publicadas en sus páginas Web como el Massachusetts Institute of Technology (MIT)⁵.

Correspondencia:

Aldo Álvarez-Risco

Correo electrónico: aalvarezr@usmp.pe

Otro elemento fundamental para lograr la sostenibilidad social en las farmacias comunitarias es vincular a los amigos y familias de los trabajadores de la farmacia, y se debe planear la creación de programas de salud física y mental para ellos, con la respectiva difusión como el caso del programa de salud y bienestar de la Universidad de Toronto⁶.

¿Qué medidas concretas se requieren plantear en la farmacia comunitaria para mejorar la sostenibilidad?

- Voluntariado para estudiantes y profesores como Auditores de Sostenibilidad:

Este voluntariado permite tener agentes activos que contribuyan con el cumplimiento de la política verde en la farmacia comunitaria. De este modo, son los mismos estudiantes y con la guía de los farmacéuticos de la farmacia los que puedan modelar las conductas y hacer más dinámica la transformación entre los demás trabajadores de la farmacia.

- Unirse a campañas internacionales como "Meat Free Monday" (<http://www.meatfreemondays.com>):

Las campañas internacionales de salud deben ser una gran estrategia de la farmacia comunitaria, de modo que la población pueda tomar de referencia en salud a la farmacia comunitaria. Por ejemplo, la ONU, a través de su Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO), publicó el informe *La larga sombra del ganado*⁷ el cual determinó que el 18% de todos los gases de efecto invernadero a nivel mundial provienen de la industria ganadera. Esto supera incluso a todos los medios de transporte del planeta, y sitúa a la ganadería como el principal responsable del calentamiento global. En un sólo día sin carne, cada persona reduce su huella de carbono en un 12%. En otro informe titulado *Enfrentando el cambio climático a través de la ganadería*⁸ queda claro que las medidas actuales de los gobiernos no son suficientes; con las actuales promesas de los países para reducir las emisiones de estos gases, no se logrará más que un tercio de las reducciones necesarias para impedir un aumento de 2°C de la temperatura mundial antes de finales de 2020.

En conclusión, se puede ver que la farmacia comunitaria tiene un lugar crucial en la sociedad y que el rango de influencia es muy grande por lo cual se sugiere vincularse a iniciativas junto con los pacientes pues ellos también tendrán un cambio conductual, ganando la farmacia de una imagen renovada, aumento de ventas, respecto de la sociedad y muy importante, mejores resultados de salud. La sostenibilidad en salud está al alcance. Se requiere tomar la decisión para iniciar.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Francisco S, et al. Ecological footprint as an indicator of sustainability at Lisbon School of Health Technology, Portugal. ESTeSL. [En línea]. Accesado el 27/03/2016. Disponible en <http://repositorio.ipl.pt/handle/10400.21/3930>.
2. EPA: University of Pennsylvania – Partner Profile. [En línea]. Accesado el 07/04/2016. Disponible en <http://www.epa.gov/greenpower/partners/partners/universityofpennsylvania.htm>.
3. University of Maryland. Summer Program in Obesity, Diabetes & Nutrition Research Training. [En línea]. Accesado el 17/03/2016. Disponible en <http://medschool.umaryland.edu/sport/>.
4. University of Oxford. Unit of Biocultural Variation and Obesity. [En línea]. Accesado el 20/02/2016. Disponible en <http://oxfordobesity.org/>.
5. MIT. Relations and Responsibilities Within the MIT Community. [En línea]. Accesado el 11/02/2016. Disponible en <http://web.mit.edu/policies/9/9.3.html>.
6. University of Toronto. Health and Wellness. [En línea]. Accesado el 29/03/2016. Disponible en <http://healthandwellness.utoronto.ca/>.
7. FAO. La larga sombra del ganado. [En línea]. Accesado el 18/02/2016. Disponible en <http://www.fao.org/docrep/011/a0701s/a0701s00.htm>.
8. FAO. Enfrentando el cambio climático a través de la ganadería. [En línea]. Accesado el 03/04/2016. Disponible en <http://www.fao.org/3/a-i3437s.pdf>.



Nos tomamos el
cáncer
como algo personal

Los pacientes están en el corazón de todo lo que hacemos en Roche.

Ellos nos motivan e inspiran para crear medicamentos innovadores y soluciones terapéuticas que seguirán transformando la vida de los enfermos de cáncer.

Hemos recorrido un largo camino pero todavía queda mucho por hacer.



Innovación para la salud



Nuestro compromiso: transformar el futuro en presente

Sebastián Ferreira, *sin título*
Obra procedente de las National Art Exhibitions of the Mentally Ill Inc.

En **Janssen** tenemos un compromiso firme con la innovación. Innovar para aportar soluciones en **áreas terapéuticas** clave como neurociencia, enfermedades infecciosas, oncología, inmunología, cardiovascular y metabolismo. Campos donde la frontera entre la vida y la muerte se estrecha, donde sólo el valeroso es valioso. Así es como acercamos nuevas **respuestas a nuestros pacientes**. Personas que, como nosotros, creen en el futuro. En **el valor de innovar**. Ese es nuestro compromiso. Transformar incógnitas en respuestas. **Futuro, en presente.**

PHES/FAR/0115/0001a - Revisado Enero 2016

Janssen-Cilag, S.A.

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**