

REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 17 - Nº 1 - 2007

Editorial

Una alternativa al Síndrome Metabólico

POZUELO A

13

Originales

Evolución de la actividad de la área de ensayos clínicos de un servicio de Farmacia durante los años 2002-2006

PICAZA E, AGUSTÍN MJ, VARELA I, SERRANO N, NAVARRO H, IDOPE A

15

Intervenciones farmacéuticas realizadas en la prescripción de medicamentos citostáticos

ARANDA GARCÍA A, LEÓN VILLAR J, TOBARUELA SOTO M, IRANZO FERNÁNDEZ MD

21

Principais recomendações terapêuticas no período perioperatório

CASTANHEIRA L, FREIRE I, MACEDO AF

31

Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel

MORENO-DÍAZ R, EIROS-BOUZA JM

37

Disulfiram inyectable de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia alcohólica: evaluación de su eficacia, efectividad y seguridad

ELIZONDO ARMENDARIZ JJ, PÉREZ ESLAVA V

49

REVISTA DE LA O.F.I.L.

La Revista de la OFIL está incluida en el Índice Médico Español (IME)

Director

Ismael Escobar Rodríguez

Subdirector

Pedro Amariles Muñoz

Secretario de Dirección

Francisco Javier Bécares Martínez

Comité Editorial

Joaquín Ochoa Valle. Honduras
Manuel Machuca González. España
Martha Nelly Cascavita. Colombia
José Luis Marco Garbayo. España

Comité de Redacción

J. Ronda Beltrán. ALICANTE
F. Ancos Gutiérrez. AVILA
J. Liso Rubio. BADAJOZ
E. Mariño Hernández. BARCELONA
J. Ribas Sala. BARCELONA
L. Santos Miranda. ELVAS
M^a José Faus Dader. GRANADA
T. Bermejo Vicedo. MADRID
F. Martínez Romero. MADRID
B. del Castillo García. MADRID
A. Herreros de Tejada. MADRID
A. Villar del Fresno. MADRID
J. M^a. González de la Riva Lamana. PAMPLONA
F.M. García Sánchez. SEGOVIA



La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) 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 (O.F.I.L.) 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 Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.)

Presidente

Joaquín Ochoa Valle
Plaza Gabriela. Colonia Mircemontes
Tegucigalpa - Honduras
Telf. (504) 2354280
E-mail: sevesa@mayanet.hn

Secretaria

Laura San Martín
Honduras
E-mail: laurasanmartin03@yahoo.com
ofilhonduras06@yahoo.es

Vicepresidenta

Carmen Sandoval Moraga
Av. El Bosque 1195 Dep. 703, Providencia
Santiago de Chile (Chile)
Tels.: 6618411
Fax: 6618390
E-mail: csandoval@unab.cl

Tesorera

Nancy Geraldina Alvarado Enamorado
Honduras
E-mail: n-alvarado2000@yahoo.com

Ex-Presidentes

✠ **Juan Robayo (Fundador de O.F.I.L.)**
Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)

Caixa Postal 572
Natal-Brasil 59022-970
Tel.res. (84) 219 21 93
Cel. (84) 982 89 12
Fax (84) 219 21 93
E-mail: farmacia@unp.com.br

Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)

Colegio Oficial de Farmacéuticos
Jorge Juan, 8
03002 Alicante. España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
E-mail: joaquinronda@redfarma.org

Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)

Escuela de Farmacia
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico
PO BOX 365067 00936-5067
San Juan, Puerto Rico
Tel. (787) 758 25 25 ext. 5330, 5301
Fax (787) 754 69 95
E-mail: lgutierrez65@hotmail.com

Antonio Iñesta García (1990-1992)

Profesor Asociado de Farmacología
Universidad Complutense
de Madrid
Escuela Nacional de Sanidad
Jefe de Departamento
C/Sinesio Delgado, 8
28029 Madrid. España
Tel. (34) 913 877 853
Fax (34) 913 877 868
E-mail: ainesta@isciii.es

Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)

Rosembluth 1014 - Sector 7
Santiago de Chile
Tel. (562) 777 94 14
E-mail: catalinadomecq@yahoo.com

Ana María Menéndez (1994-1996)

Costa Rica 4550 - 1º piso Departamento 4
Buenos Aires, Argentina
Tel. y Fax (541) 483 305 83
E-mail: aname@datamarkets.com.ar

Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)

Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid, España
Tels. (34) 913 908 059/ 913 908 097
Fax (34) 913 908 067
E-mail: aherreros.hdoc@salud.madrid.org

✠ **Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)**
México

Zully Moreno de Landivar (2000-2002)

Padilla 349-Casilla 157
Tel (591-46) 454-555
Fax (591-46) 912-580
Sucre- Bolivia
E-mail: landiv@cotes.net.bo

Yaritza Castillo (2002-2003)

Hospital Universitario de Caracas, Venezuela
Tel 58 212 606 7149
Fax 58 212 662 8682
E-mail: yaritzacastillo@hotmail.com

Martha Nelly Cascavita (2003-2006)

Calle 104 N. 29-60
Bogotá - Colombia
Telf. 57-1-6112361
Celular 57-3-3005112361
E-mail: ofilpresidencia@yahoo.com

Delegados

Argentina

Vilma Edith Sosa
Decay 750. Adroque.
Provincia de Buenos Aires. Argentina
Tel.: 4293-4326
Hospital Jorge Calle
Calle Jose María 1846
E-mail: ofilargentina@yahoo.com.ar

Bolivia

Benedicta Flores Juaniquina
C/ Luís Castell Quiroga
Pasaje Antezana, nº 146
Cochabamba
Bolivia
Tel 42 31 550
Facultad de Bioquímica y Farmacia
Universidad Mayor de San Simón
Tel.: 4250651-52

Brasil

Náira Villas Bôas Vidal de Oliveira
Farmacia Universitaria
Universidad Federal do Rio de Janeiro
Brasil
Rua General Sidônio Dirs Correia, nº
457
Apto 102
Barra de Tijuca, Rio de Janeiro
Brasil C.P. 22160-070
Tels.: 5521 962 28 390 - 5521 226 07
381 - 5521 249 15 694
E-mail: maira_vidal@ud.com.br

Colombia

Yadina Parrado
Calle 119 A No 49-60. Torre I. Aparta-
mento: 1103.
Parques de Provenza.
Bogota- Colombia.
tel: (57-1) 2353005.
Tel movil: (57-3)3125664308.
E-mail: yadiraparradof@hotmail.com.

Costa Rica

Mª Soledad Quesada
Centro Nacional de Información
de Medicamentos (CIMED) UNIFAR
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
San José- Costa Rica
Tel: (506) 2075495-2073330
Fax: (506) 2075700
E-mail: ofilcostarica@yahoo.es

Cuba

Edita Fernández Manzano
Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
San Lázaro y L, Vedado
10400 Ciudad de La Habana
Tel. (537) 879 1184, (537) 8792784
Fax (537) 273 6811
E-mail: edita.fdez@infomed.sld.cu
Edita.fm@yahoo.es

Chile

Pendiente de renovación

Ecuador

Rosario Palacios

España

Manuel Machuca Gonzalez
Grupo de Investigación en Farmaco-
terapia y Atención Farmacéutica
Universidad de Sevilla
Sevilla, España
C/ Diego Angulo Iníguez, 9, 2º C
41018 Sevilla (España)
E-mail: mmachucag@gmail.com

Guatemala

*María Antonia Pardo Rosales de
Chaves*
21 Avenida "A" 0-35 Zona 15 Vista
Hermosa II
01015 Ciudad de Guatemala
Tel/fax: (502) 22539905
Tel. movil: (502) 52979338
E-mail: ofilguatemala@yahoo.com

Honduras

Laura San Martín
Honduras
E-mail:laurasanmartin03@yahoo
.com / ofilhonduras06@yahoo.es

México

Victor Raziél Castro Ramírez
Facultad de Química
Universidad Autónoma de Yucatán
Calle 41 No 421 x 26 y 28
Col. Ex Terrenos del Fénix
C.P. 97150
Mérida Yucatán, México
Tel +52 (999) 922-57-11, 922-57-16
extensión 129
E-mail: razielc@hotmail.com,
razielcr@quimica.uady.mx

Nicaragua

Pendiente de renovación

Panamá

Pendiente de renovación

Paraguay

Pendiente de renovación

Perú

Pendiente de renovación

Portugal

Carla Barros

República Dominicana

Hilda Aristy Escuder
C/ Gustavo Mejía Ricart, 17, Ensan-
che
Naco, Santo Domingo, República
Dominicana
Tel.: 809 880 8703 - 809 957 2342
Fax 809 957 1684
E-mail: hmaristy@yahoo.com

El Salvador

Pendiente de renovación

Uruguay

María Isabel Suiffet
Servicio Farmacia
Círculo Católico
Soriano 1724
Montevideo - Uruguay
Tel.: 00598.2-410 92 61 Int. 3272
Fax: 00598.2-410 92 61 Int. 3291
Particular: 005982 - 200 50 92
E-mail: farmacia@circulocatolico.
com. uy
ofiluruguay@adinet.com.uy

Venezuela

Claudia M. Reyes Matheus
Servicio de Farmacia Hospital Gene-
ral Dr. Miguel Pérez Carreño
Cátedra de Práctica Profesional Aten-
ción Farmacéutica III. Piso 2
Facultad de Farmacia
Universidad Central de Venezuela
Av. Los Ilustres, Ciudad Universitaria.
Los Chaguaramos, Caracas
Venezuela
Código Postal: 1051
Teléfono móvil: +58 416 6207427
Teléfono oficina: +58 212 6052684
Fax: +58 212 6052707
E-mail: ofil_venezuela@hotmail.com
klaus125mg@yahoo.com

Director de la Revista

Ismael Escobar Rodríguez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Doce de Octu-
bre
Avda. Córdoba, s/n
28005 Madrid (España)
Tel.: 34 91 390 80 59
Fax: 34 91 390 80 67
E-mail:
iescobar.hdoc@salud.madrid.org

Normas para la presentación y publicación de trabajos en la Revista de la O.F.I.L.

Se considerarán para su publicación en la Revista de la O.F.I.L. todos los trabajos originales que traten temas que coincidan con los objetivos de la O.F.I.L., es decir: Farmacia clínica, Farmacia hospitalaria, Información de medicamentos, Docencia farmacéutica, Educación continuada, Estudios farmacoterapéuticos y farmacoeconómicos, Administración y legislación farmacéutica, Uso racional de medicamentos y temas relacionados.

Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados. Todos los trabajos aceptados quedarán en propiedad de la Editorial y no podrán ser reimpresos sin su autorización.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no se consideren apropiados para la publicación, así como de consultar las posibles modificaciones.

Presentación de originales

1. Se enviarán por correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
2. El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
 - a) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
 - b) Espaciado interlineal: Doble.
 - c) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
3. En su primera página deberá constar:
 - a) Título del trabajo.
 - b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.
 - c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.

d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

e) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.

4. En su segunda página debe constar:

a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.

b) Palabras clave en español.

c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.

d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con las citas numéricas que indiquen el orden de aparición en el texto, o si se prefiere, cuando las citas sean pocas y globales, aparecerán por orden alfabético de autores.

Los nombres de revistas citados en la lista de referencia deben venir abreviados de acuerdo con las normas adoptadas por la US National Library of Medicine, que son las usadas en el Index Medicus.

-Artículos procedentes de revistas

Los datos se dispondrán en el siguiente orden para facilitar la localización de los artículos:

Nombre del autor o autores. Título del trabajo; Revistas Año; Volumen: Páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo:

Silverberg I. et al. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39

b) Si la procedencia del artículo es de la redacción de la revista se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente:

Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.

c) Si los autores pertenecen a un comité, se indicará el nombre completo de dicho comité, pero no se indicará ninguno de los autores. Ejemplo:

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. *Scan J. Clin Lab Invest* 1976; 36:119-125.

d) Si se trata del editorial de la revista:

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos:

Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.

- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo:

Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

e) Si es una carta al editor se hará constar entre paréntesis después del título. Ejemplo:

Wallach HW, Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions (letter). *Chest* 1978; 73:246.

f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el número, si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo:

Kreel L. The use of metoclopramide in

radiology *Post grad Med J* 1973; 49 (supl. 4):42-45.

g) Se pondrán la primera y última página de los trabajos referenciados.

– Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden:

Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

Nombre del autor o autores. Título del capítulo En: Editor o editores, eds. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: nombre de la editorial, año: páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.

b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.

c) Se pondrán las páginas que se deseen citar. Ejemplos:

Litter M. *Farmacología* 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.

Williams RH, Porte D Jr. *The Pancreas*. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

Dibujos, Tablas, Fotografías

Vendrán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de figura nº o tabla nº.

A ser posible se incluirán los negativos de las fotografías o diapositivas, para obtener una mejor reproducción.

Aceptación y publicación

El director de la Revista acusará recibo de los originales e informará a los autores acerca de su aceptación y publicación.

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Ismael Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Doce de Octubre
Avda. Córdoba, s/n
28005 Madrid (España)
Tel.: 34 91 390 80 59
Fax: 34 91 390 80 67
E-mail: iescobar.hdoc@salud.madrid.org

Web site:

<http://www.revistadelaofil.org>

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

Coordinación editorial y preimpresión:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Bravo Murillo, 81 (4º C) - 28003 Madrid - España

Telf: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

web: <http://www.ibanezyplaza.com>

Impresión:

Tintas&Papel

Abad Juan Catalán, 12

28032 Madrid

EDITORIAL

- 13 Una alternativa al Síndrome Metabólico
POZUELO A

ORIGINALES

- 15 Evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un servicio de Farmacia durante los años 2002-2006
PICAZA E, AGUSTÍN MJ, VARELA I, SERRANO N, NAVARRO H, IDOPE A
- 21 Intervenciones farmacéuticas realizadas en la prescripción de medicamentos citostáticos
ARANDA GARCÍA A, LEÓN VILLAR J, TOBARUELA SOTO M, IRANZO FERNÁNDEZ MD
- 31 Principais recomendações terapêuticas no período perioperatório
CASTANHEIRA L, FREIRE I, MACEDO AF
- 37 Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel
MORENO-DÍAZ R, EIROS-BOUZA JM
- 49 Disulfiram inyectable de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia alcohólica: evaluación de su eficacia, efectividad y seguridad
ELIZONDO ARMENDARIZ JJ, PÉREZ ESLAVA V

EDITORIAL

- 13 An alternative to Metabolic Syndrome
POZUELO A

ORIGINALS

- 15 Activity evolution at a clinical trials area in a
Pharmaceutical Service during the period
2002-2006
PICAZA E, AGUSTÍN MJ, VARELA I, SERRANO N,
NAVARRO H, IDOPE A
- 21 Pharmaceutical interventions in cytostatic drugs
prescription
ARANDA GARCÍA A, LEÓN VILLAR J, TOBARUELA SOTO M,
IRANZO FERNÁNDEZ MD
- 31 Mean therapeutic recommendations at the
perioperative period
CASTANHEIRA L, FREIRE I, MACEDO AF
- 37 Study of antimicrobials use in a third level hospital
MORENO-DÍAZ R, EIROS-BOUZA JM
- 49 Extended-release injectable Disulfiram for the
treatment of alcoholic dependence: evaluation of
its efficacy, effectiveness and safety
ELIZONDO ARMENDARIZ JJ, PÉREZ ESLAVA V

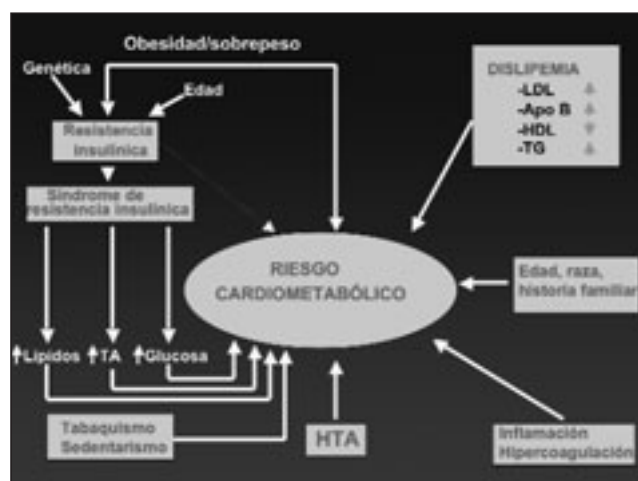
editorial

Una alternativa al Síndrome Metabólico

La asociación de diferentes factores de riesgo cardiovascular de forma más frecuentes que el propio azar fue puesta de manifiesto en 1988 por Reaven. Desde entonces, y con diferentes nombres (Síndrome X, Síndrome de Reaven, Quinteto de la muerte, etc...), existen múltiples publicaciones hasta llegar al consenso de llamarlo Síndrome Metabólico. Esto, que parecía el final, ha sido motivo de confusión y controversias dado que en la actualidad existen, al menos, ocho definiciones de Síndrome Metabólico y no todos los autores están de acuerdo de su existencia.

No cabe duda, que la obesidad abdominal, la intolerancia a la glucosa, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión

arterial, la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de C-HDL, se asocian más frecuentemente de lo que haría el propio azar, pero esto no justifica quizás el agruparlo como un Síndrome para resaltar su elevado riesgo cardiovascular, dado



que otros factores de riesgo muy importantes como el tabaquismo o los niveles altos de C-LDL quedan excluidos.

Todo lo anterior, más tres puntos que enumeraré, me hacen pensar que el término Síndrome Metabólico deba de ser sustituido por el de riesgo cardiometaabólico (ver figura).

DR. ANTONIO POZUELO

Profesor Titular de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid (España)

1. No se ha identificado una causa que unifique el Síndrome.
2. El riesgo cardiovascular del Síndrome Metabólico no es mejor predictor del riesgo que la suma de las partes y es esta una alternativa más simple de evaluar el riesgo.
3. El tratamiento del Síndrome no es diferente que el tratamiento de cada uno de sus componentes.

Entre los múltiples factores de riesgo cardiometabólico, la obesidad es el factor fundamental que puede conducir a la resistencia insulínica y esta a dislipemia, hipertensión arterial e hiperglucemia, que son rasgos del Síndrome Metabólico, pero otros factores como el tabaco, el sedentarismo, el C-LDL, la edad, la historia familiar y otros factores de estilo de vida, conducen al riesgo cardiometabólico. Todos los factores mostrados en la figura pueden darnos el riesgo global acudiendo a: www/diabetes.org/phd.

Evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un servicio de Farmacia durante los años 2002-2006

Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:15-20

Picaza E*, Agustín MJ**, Varela I***, Serrano N****, Navarro H**, Idoipe A*****

*Farmacéutico Residente de cuarto año de Farmacia Hospitalaria

**Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria

***Farmacéutico Residente de segundo año de Farmacia Hospitalaria

****Farmacéutico Residente de tercer año de Farmacia Hospitalaria

*****Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Sección

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

Resumen

Objetivo: Analizar la evolución de la actividad generada por los ensayos clínicos (EC) realizados con participación del servicio de farmacia de un hospital de referencia.

Método: Estudio retrospectivo. Fuentes de datos: base de datos de gestión de EC del servicio de farmacia, protocolos y memorias anuales de EC en activo.

Resultados: El promedio de EC activos/año fue 77 (71-83). El número de pacientes osciló de 520 a 822. Las recepciones/EC/año se duplicaron y las dispensaciones aumentaron un 74%. Los EC de oncohematología pasaron de suponer el 31% en 2002 al 58% en 2006. Las devoluciones de pacientes se triplicaron y las devoluciones al promotor aumentaron un 20%. Los controles con investigadores se triplicaron y con monitores aumentaron un 46% y, concretamente, las visitas de monitorización un 23%.

Conclusiones: Durante los últimos cinco años la carga de trabajo del área de EC ha aumentado considerablemente debido tanto al aumento de número de EC en activo/año como a su complejidad.

Palabras clave: Ensayos clínicos, Servicio de farmacia, Muestras para investigación clínica.

Correspondencia:

Dra. Estíbaliz Picaza Iturricha

Pº Isabel la Católica 1-3

50007 Zaragoza (España)

e-mail: epicaza@salud.aragon.es

Activity evolution at a clinical trials area in a Pharmaceutical Service during the period 2002-2006

Summary

Background: To analyze the evolution of the activity generated by the clinical trials (CT) developed in a reference hospital with the participation of the Pharmacy Service.

Methods: Retrospective study. **Data sources:** pharmacy database for the management of CT, protocols and Pharmacy Service annual reports.

Results: The mean of active CT/year was 77 (71-83). The number of patients included was from 520 to 822. Receptions/CT/year were doubled and dispensations increased 74%. Onco-hematological CT increased from 31% in 2002 to 58% in 2006. Patient devolutions were tripled and devolutions to sponsors increased 20%. Controls with investigators were tripled and controls with monitors increased 46%, specifically monitorization visits increased 23%.

Conclusions: the activity in the CT area has notably increased during last five years due to an increase in the number of active CT/year as well as a higher complexity in CT.

Key Words: Clinical trials, Pharmacy Service, Investigational drugs.

Introducción

El desarrollo de la investigación clínica en España ha experimentado un aumento en su importancia en los últimos 10-15 años, observándose una media de 500 ensayos clínicos (EC)/año aprobados por la Agencia Española del Medicamento entre los años 2000-2003 (1). Por otra parte, los fármacos desarrollados son cada vez más sofisticados y precisan requisitos de almacenamiento, preparación y monitorización cada vez más estrictos, por lo que se ha hecho más necesaria la presencia de profesionales formados en el manejo de protocolos complejos, así como la estandarización de las normas de buena práctica clínica en el ámbito mundial (2).

El papel del farmacéutico en el desarrollo y ejecución de EC abarca distintas actividades que incluyen la participación en la composición de los comités éticos de investigación clínica (CEIC), el manejo y dispensación de fármacos experimentales y la colaboración como investigador en la planificación y elaboración de protocolos (2, 3). En este sentido es importante recordar el papel relevante que juegan los servicios de farmacia en el desarrollo de la investiga-

ción clínica con medicamentos, no sólo por su intervención decisiva en la ejecución y desarrollo de todos los EC, a través de la gestión de muestras de los medicamentos en investigación, sino porque el propio ejercicio profesional ofrece al farmacéutico de hospital la oportunidad de formular nuevas hipótesis de investigación en el campo de la farmacoterapéutica (4).

La necesidad de cumplir con la legislación vigente (5-7) y con las normas de buena práctica clínica (8), que pretenden armonizar la realización de EC en todos los estados miembros, ha llevado a la formación de unidades especializadas de gestión de medicamentos en EC en los centros con mayor volumen de protocolos en curso, lo que permite al farmacéutico de hospital especializarse en el área de investigación clínica y se puede conocer de forma más detallada el volumen de trabajo que representan los EC dentro del contexto del servicio de farmacia y establecer estrategias para calcular los gastos e ingresos relacionados con los EC (2).

El objetivo principal de este estudio es analizar la carga de trabajo y la evolución de la actividad generada por los EC realizados con la participación del servicio de farmacia de un hospital de referencia durante los últimos cinco años.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo realizado con datos obtenidos de la base de datos para la gestión de EC del servicio de farmacia de un hospital general universitario de 1300 camas, los protocolos y las memorias anuales de seguimiento de los EC que estaban en activo entre los años 2002-2006. Se recogieron y analizaron para cada año las siguientes variables: el número de EC en activo, de pacientes, de controles de recepción, de controles de dispensación, de controles de las devoluciones de los pacientes o del investigador a farmacia, de controles de las devoluciones de farmacia al promotor, el porcentaje de EC con dispensación individualizada por paciente, el porcentaje de EC que requirieron preparación en farmacia, el número de ampliaciones de la validez de las muestras, el número de los diferentes controles con monitores (visitas, correspondencia, teléfono y fax) y de los controles con los investigadores.

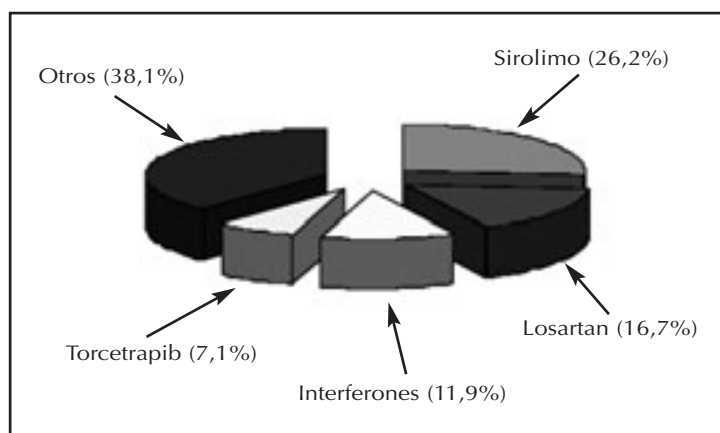
La información se procesó en una base de datos Excel. Se aplicó el test de χ^2 para la comparación de proporciones. El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 12.0. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias encontradas si $p < 0,05$.

Resultados

El promedio de EC activos/año durante el periodo en estudio fue de 77 (71-83) con evolución al alza. El número de pacientes para cada año estudiado, así como el número, la media, la mediana y el máximo de los controles realizados por el servicio de farmacia se detallan en la tabla 1. El número de pacientes incluidos en los EC osciló de 520 a 822, con una media de 10, una mediana de 7 y un máximo de 50 pacientes/EC en el año 2002 y, una media de 7, una mediana de 3 y un máximo de 86 pacientes/EC en el 2006. El número, la media y la mediana de recepciones/EC/año se duplicaron pasando de 149, 2 y 1 en el 2002 a 315, 4 y 2 respectivamente en el 2006; sin embargo el número y la media de ampliaciones de plazo de validez de las muestras/EC/año se redujeron a la mitad, verificándose 14 y 0,2 en el 2002 y 7 y 0,1 en el 2006.

GRÁFICO 1

Retest realizados y fármacos implicados



Se registraron un total de 42 retest en los cinco años, que afectaron principalmente a los medicamentos en investigación sirolimo (26%) y losartan (17%) (gráfico 1).

Las dispensaciones aumentaron un 74% realizándose 1685 controles en el 2002 y 2925 en el 2006, con una media de 24 y un máximo 219 dispensaciones/EC durante el 2002 y una media de 36 y un máximo de 448 en el 2006. Un 74% de los EC se dispensaron en forma individualizada por paciente en el 2002 y, de éstos, el 42% requirieron ser preparados en farmacia, mientras que en el 2006 se dispensaron por paciente el 96% de los EC, requiriendo ser preparados en farmacia el 51% de los mismos (gráfico 2). El incremento en el porcentaje de las dispensaciones individualizadas entre 2002 y 2006 fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Los EC de oncohematología, además de ser los más frecuentes, sufrieron un incremento significativo ($p < 0,05$) a lo largo de los años pasando de constituir un 31% en el 2002 a un 58% en el 2006 (gráfico 3).

Las devoluciones de las muestras de los pacientes se triplicaron, pasando de 276 en el 2002 a 824 en el 2006 y las devoluciones realizadas desde farmacia al promotor aumentaron en un 20%. Los controles periódicos con investigadores intercambiando información sobre la marcha del EC pasaron de 100 en el 2002 a 304 en el 2006. Estos controles incluyeron contactos telefónicos, reuniones puntuales y reuniones programadas que en el caso de oncohematología se realizaron dos por año.

Los diferentes controles con los monitores, a

TABLA 1
Controles realizados

	2002 (n=71)				2003 (n=83)				2004 (n=77)				2005 (n=75)				2006 (n=81)			
	n	media	mediana	máx.	n	media	mediana	máx.	n	media	mediana	máx.	n	media	mediana	máx.	n	media	mediana	máx.
C recepción	149	2,1	1	12	231	2,8	1	20	182	2,4	1	23	337	4,5	2	110	315	3,9	2	63
C dispensación	1.685	23,7	4	219	1.961	23,6	4	206	1.732	22,5	4	178	2.707	36,1	6	561	2.925	36,1	8	448
C devol pte	276	3,9	0	77	383	4,6	0	68	368	4,8	0	67	788	10,5	0	392	824	10,2	0	525
C devol prom	60	0,8	0	5	56	0,7	0	5	76	1,0	1	7	64	0,8	1	4	72	0,9	1	4
nº pacientes	692	9,7	7	50	822	9,9	7	54	648	8,4	7	54	520	6,9	4	86	541	6,7	3	86
Ampliac cad	14	0,2	0	5	9	0,1	0	3	8	0,1	0	2	4	0,1	0	2	7	0,1	0	1
C investigador	100	1,4	1	8	157	1,9	2	7	112	1,4	1	15	231	3,1	1	118	304	3,8	2	73

través de correspondencia, teléfono, fax o visitas, se incrementaron en un 46% y, concretamente, las visitas de monitorización en un 23% (gráfico 4).

Discusión

La actividad del área de EC del Servicio de Farmacia analizado se ha incrementado considerablemente en los últimos cinco años de forma paralela a la media de EC aprobados en España durante este período (1). Se observa un aumento considerable en el número de pacientes que participaron en los distintos EC a lo largo de estos años, lo cual concuerda con datos revisados en la bibliografía (9), hecho por otra parte relevante teniendo en cuenta que además el número real de pacientes reclutados en la práctica clínica suele ser menor del esperado en un principio, ya que tanto los investigadores como los promotores acostumbran a sobreestimar las cifras de reclutamiento potencial (10).

Cabe resaltar la diferencia entre el elevado número de recepciones de EC para cada año y sus correspondientes y, muy inferiores, medias y medianas. Esta variación tan llamativa es probablemente debida a que hay EC que se cerraron sin inclusión de pacientes, para los que sólo se registró una única recepción de muestras, y a la iniciación de ciertos EC con gran impacto, que incluían a muchos pacientes y, por ello, requerían continuos envíos de medicación.

Una de las actuaciones del farmacéutico que se ha visto más afectada por el aumento de esta

actividad es la dispensación de la medicación desde farmacia, incrementada en un 74%, que se acompaña además de un mayor porcentaje de dispensaciones individualizadas (96% en 2006 vs. 74% en 2002) así como de preparaciones realizadas en farmacia (51% en 2006 vs. 42% en 2002). Este hecho se relaciona directamente con el incremento de EC en el área de oncohematología, que han pasado de suponer el 31% en 2002 al 58% en 2006 y que precisan en la mayoría de los casos preparación en condiciones asépticas. Estos datos son del orden de los observados en otro hospital español, en el que en el año 2006 sólo los EC de oncología representaban el 53% del total (9), y superiores a los correspondientes a otros centros nacionales, en los que siendo éste servicio el predominante las cifras no alcanzaban el 33% (11, 12). Asimismo, en relación con estos hechos y de igual modo a lo experimentado en nuestro medio, el grupo terapéutico L, que incluye los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, ha resultado ser también uno de los más implicados en EC en otros estudios nacionales dado el gran impacto que alcanza el cáncer en nuestra sociedad (13-16).

De acuerdo con las guías americanas de la AJHP (17), este aumento de actividad supone una gran oportunidad de crecimiento para al farmacéutico de hospital, tanto en lo que se refiere a la gestión del fármaco en investigación como a la coordinación clínica de los implicados en su utilización, ya que el farmacéutico no solamente se debe ocupar de controlar el stock y acondiciona-

miento de las muestras, sino que debe informar a los pacientes y a otros profesionales de la salud y participar en la realización de los EC incluso como coordinador del estudio e investigador principal. En nuestro ámbito, esta tarea se encuentra legalmente recogida y se refiere asimismo la necesidad de la presencia del farmacéutico de hospital como miembro de los CEIC (6).

Cabe señalar que además del incremento general y gradual observado para todas las actividades inherentes a la gestión de muestras para investigación clínica a lo largo del periodo estudiado, los resultados obtenidos han revelado también un aumento puntual y extraordinario en los dos últimos años relacionado con un ensayo clínico concreto, que tenía como medicamento objeto de estudio al torcetrapib (una nueva molécula que inhibe la proteína transportadora de ésteres de colesterol y como consecuencia aumenta los niveles de colesterol HDL en pacientes cardiopatas), ensayo interrumpido recientemente y para el se llegaron a registrar el mayor número de picos de actividad con un reclutamiento máximo de 86 pacientes que tenían visitas programadas cada dos semanas durante la fase inicial de titulación, lo que motivó a su vez el record anual de 110 recepciones (13), 561 controles de dispensación, 525 de devoluciones de pacientes y 118 controles con el investigador.

Por lo que respecta al incremento observado en el número de los controles realizados con el monitor (46%) se considera que, por una parte, es debido al aumento de la actividad y, por otra, al cumplimiento de las normas ICH (18), las cuales especifican entre las responsabilidades del monitor verificar la exactitud de los datos, la corrección de las modificaciones y la anotación de las reacciones adversas, así como comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos sea seguro y adecuado. Por ello, aunque la variación más importante se observó en los controles por fax con información diversa y además medio ampliamente utilizado en nuestro caso para confirmar la recepción de medicación, cabe

GRÁFICO 2
Dispensación individualizada y preparación en farmacia

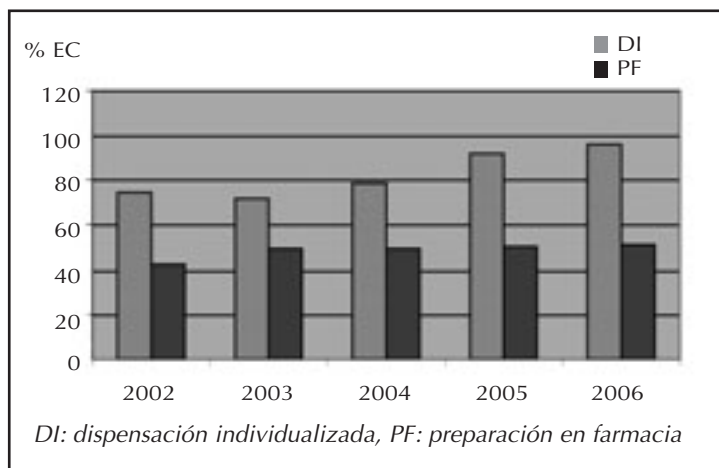
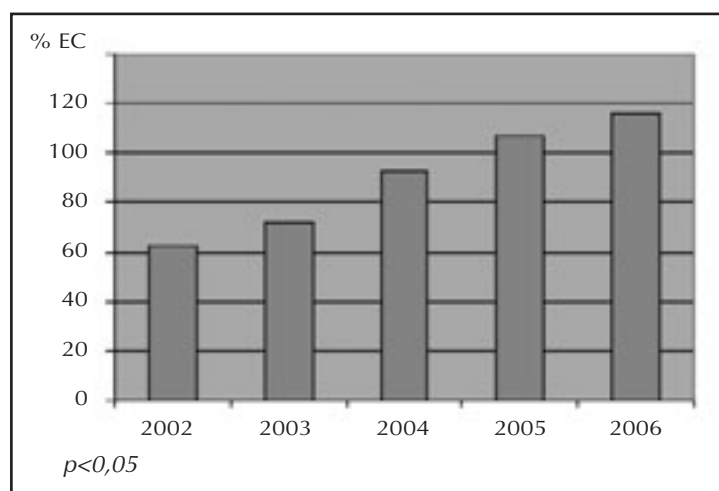


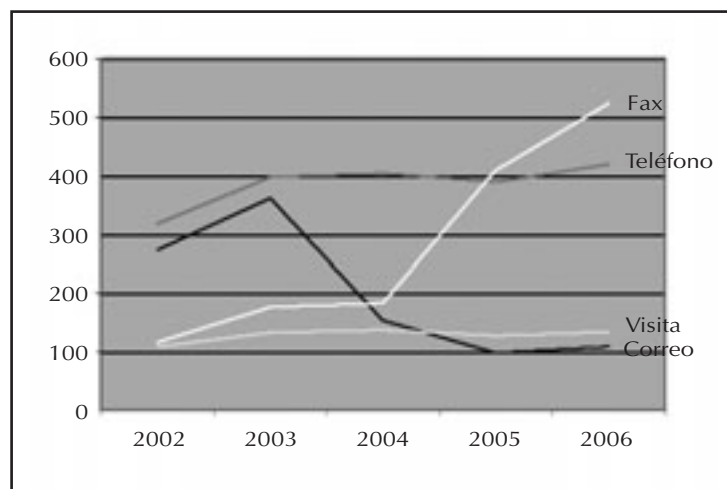
GRÁFICO 3
Ensayo Clínico en Oncohematología



resaltar la importancia del aumento de las visitas, que son la única manera de comprobar los aspectos referidos a las condiciones de almacenamiento y distribución de los fármacos y los relativos a documentación.

En resumen, durante los últimos cinco años la carga de trabajo del área de EC ha aumentado considerablemente debido tanto al aumento de número de EC en activo por año como a su complejidad, y en relación además con las características específicas de determinados EC, observándose un incremento en el número de pacientes, número de recepciones y número de dispensaciones, así como un mayor porcentaje de dispen-

GRÁFICO 4
Controles con el monitor



sación individualizada y de preparación de EC en farmacia, de devoluciones y de controles con investigadores y con monitores.

Bibliografía

1. La investigación clínica y el servicio de farmacia (editorial). *El farmacéutico hospitales* 2003;(145):3.
2. Suñé MP, Montoro JB. Participación del farmacéutico de hospital en la realización de ensayos clínicos. *El farmacéutico hospitales* 2003;(145):29-34.
3. Idoate A, Idoipe A. Investigación y ensayos clínicos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, editores. *Farmacia Hospitalaria 3ª ed.* Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, 2002:325-62.
4. Montoro JB. El Real Decreto de ensayos clínicos cumple 2 años. *Farm Hosp* 2006;30:4-5.
5. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (BOE nº 114, de 13 de mayo).
6. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE nº 33, de 7 de febrero).
7. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prác-

ticas clínicas en realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (DOCEL 121/34, de 1 de mayo).

8. Bautista JF. Nuevo marco normativo de los ensayos clínicos en España. *Noticias farmacoterapéuticas. Boletín informativo sobre medicamentos* 2004;(37):1-2.

9. Sánchez C, Such A, Yepes A, Goyache MP, Herreros de Tejada A. Current situation of oncological clinical trials: a comparative analysis. *Proceedings of the 12th EHJP Congress; 2007 Mar 21-23; Bordeaux, France. Poster nº: M8.*

10. Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodés J. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 2003;361:1015-6.

11. Hernández J, Doménech L, Gil I, Tordera M, Condomina J, Poveda JL. Análisis

de la evolución de las características de los ensayos clínicos y la actividad generada en un servicio de farmacia durante los años 2004-2006. *Farm Hosp* 2006;30(nº ext.1):86-7.

12. Montes M, Domingo M, Criado L, Salazar M, Márquez J, López A. Clasificación y evolución de los ensayos clínicos en un hospital general durante el período 2003-2004. *Farm Hosp* 2006;30(nº ext.1):87-8.

13. Arenere M, Idoipe A, Alonso V, Agustín MJ, Casajús MP, Palomo P. Evaluación de la calidad de la identificación de las muestras para investigación clínica tras la aplicación de la normativa europea. *Cienc Tecnol Pharm* 2006;16:131-7.

14. Idoipe A, Villar I, Agustín MJ, Arenere M, Palomo P, Mendaza M. Hospital pharmacist's contribution as member of a local independent ethics committee. *EJHP-P* 2005;11:27-32.

15. Merino J. Encuesta sobre la participación de los servicios de farmacia en los ensayos clínicos con antineoplásicos. *Farm Hosp* 2003;27(supl 1):96.

16. Agustín MJ, Allende-Bandrés MA, Idoipe A, Viñuales MC, Palomo P, Mendaza M. Ensayos clínicos en oncología y hematología durante seis años. *Cienc Tecnol Pharm* 2003;13:67-72.

17. Phillips MS. Clinical research: ASHP guidelines and future directions for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:344-6.

18. Frías J. Guía ICH de buena práctica clínica. Implicaciones para los CEIC. *ICB* 2001;(39):17-20.

Intervenciones farmacéuticas realizadas en la prescripción de medicamentos citostáticos

Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:21-30

ARANDA GARCÍA A, LEÓN VILLAR J, TOBARUELA SOTO M, IRANZO FERNÁNDEZ MD
Servicio de Farmacia

Hospital General Universitario JM Morales Meseguer. Murcia (España)

Resumen

Objetivo: Cuantificar y analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas sobre la prescripción de medicamentos citostáticos y determinar en que medida la intervención farmacéutica (IF) contribuye a aumentar la seguridad de los tratamientos y a optimizar los recursos y, por tanto, mejora la calidad de la asistencia.

Material y método: Se realizó un estudio observacional transversal retrospectivo, incluyendo todas las IF que se registran en el proceso de validación de la prescripción médica del servicio de Oncohematología durante 3 años (2003-2005). Las IF se clasificaron en los siguientes tipos: 1.-estabilidad de la mezcla, 2.-disponibilidad de principio activo, 3.-administración del medicamento, 4.-información aportada, 5.-indicación aprobada, 6.-confirmación de seguridad, 7.-adecuación de la dosis a presentación comercial, 8.-detección de error y 9.-ajuste a protocolo.

Resultados: En el periodo de estudio (2003-2005) se prescribió quimioterapia a 3.493 pacientes que generaron 26.176 estancias. En este periodo se registraron 985 intervenciones farmacéuticas, así un 28,20% de los pacientes requirió algún tipo de intervención, así como un 3,76 % de las estancias. Un 40,61% de las intervenciones supuso una confirmación de seguridad, de ellas 178 IF (un 17,39% del total) se refirieron a confirmación de seguridad de dosis y 131 IF (un 13,27% del total) supuso una confirmación de fechas de administración. Un 35,08% de las intervenciones se realizó por ajuste de dosis a presentación comercial del medicamento y el 13,07% de las intervenciones correspondió a la detección de un error en la prescripción.

Conclusiones: La intervención farmacéutica, previa a la preparación de fármacos citostáticos, se muestra, en nuestro estudio, como una clara herramienta de seguridad para la prevención de errores de medicación y disminución de costes y, por tanto, para la mejora en la calidad asistencial.

Palabras clave: Errores de medicación, Citostáticos, Quimioterapia, Errores de Prescripción, Actividad farmacéutica, Validación farmacéutica, Errores potenciales.

Correspondencia:

Dra. Ana Aranda García
Servicio de Farmacia

Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer

Avda Marqués de los Vélez, s/n

30008 Murcia (España)

e-mail: anaaranda@redfarma.org

Pharmaceutical interventions in cytostatic drugs prescription

Summary

Objective: To quantify and analyse the pharmaceutical interventions on the prescription of cytostatic drugs and to determine the extent the pharmaceutical intervention (PI) contributes to increase the drugs safety and to optimize resources and, therefore, improves care quality.

Material and methods: An observational transversal retrospective study, including all registered PI along medical prescription validation process at the Oncohematology Service during 3 years (2003-2005), was implemented. PI were classified in the following types: 1.-mixture stability, 2.-active ingredient availability, 3.-drug administration, 4.-reported information, 5.-approved indication, 6.-safety confirmation, 7.- dose adequacy to commercial presentation, 8.-error detection and 9.-adjustment for protocol.

Results: At the study period (2003-2005), chemotherapy was prescribed to 3.493 patients with 26.176 hospital stays. At this period 985 pharmaceutical interventions were registered, that is, 28.20 percent of the patients required some kind of intervention, as well as a 3.76 percent of the stays. A 40.61 percent of the interventions resulted in safety confirmation, 178 PI among them (17.39 percent of the whole) related to dose safety confirmation and 131 PI (13.27 percent of the whole) resulted in confirmation of dates administration. A 35.08 percent of the interventions was on account of dose adequacy to commercial presentation of the drug and the 13.07 percent of the interventions related to error detection in the prescription.

Conclusions: The pharmaceutical intervention, prior to cytostatic drugs preparation, appears in our study as a clear safety tool for the prevention of medication errors and cost reduction and, therefore, for the improve of care quality.

Key Words: Medication errors, cytostatics, chemotherapy, prescription errors, pharmaceutical activity, pharmaceutical validation, potential errors.

Los resultados de este trabajo de investigación han sido presentados parcialmente en el V Congreso Regional de Calidad Asistencial, Murcia, España, 2005.

Introducción

Los resultados de este trabajo de investigación han sido presentados parcialmente en el V Congreso Regional de Calidad Asistencial, Murcia, España, 2005.

Los errores de medicación y, aunque no tanto, las intervenciones farmacéuticas, son un tema ampliamente estudiado en la bibliografía,

no obstante, merece un estudio especial el campo de los medicamentos citostáticos, ya que las características de estos medicamentos determinan que las consecuencias de un uso inapropiado de los mismos pueda ser extremadamente grave para el paciente.

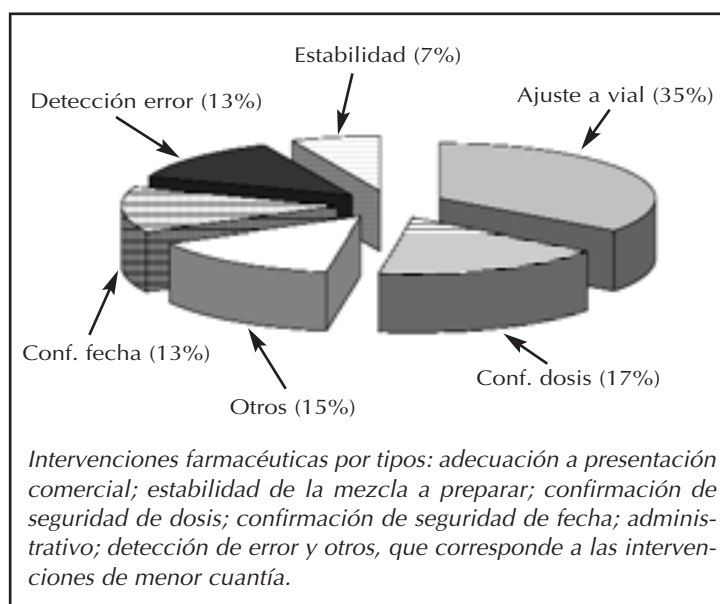
Está claramente establecido que los enfermos susceptibles de recibir atención farmacéutica son aquellos polimedcados y/o aque-

llos que llevan prescritos medicamentos muy tóxicos y/o con estrecho margen de seguridad, incluyéndose entre ellos, por tanto, los medicamentos citostáticos (1). Estos medicamentos son considerados de alto riesgo por su toxicidad y debido a su dosificación individualizada, acentuado por una alta variabilidad en su uso, tanto en dosis, como en esquemas de tratamiento, lo que aumenta el riesgo de cometer errores de prescripción, preparación y administración, de ahí la importancia de la validación farmacéutica y consecuentemente de las intervenciones que de ella se derivan. Así, son numerosas las asociaciones que han editado guías para el uso adecuado de estos medicamentos: entre otras el Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO) (2) y la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) (3), confirmando el interés que suscitan.

En la literatura nacional e internacional existen trabajos publicados que ponen de manifiesto la importancia de determinados errores cometidos con medicamentos antineoplásicos. Se conocen casos con consecuencias graves para los pacientes, llegando incluso a la muerte (4-7); otros, aunque menos llamativos, como infradosificaciones o inestabilidad del medicamento en un determinado diluyente, pueden ser también perjudiciales para el paciente ya que no está recibiendo el tratamiento que necesita y puede verse incrementada la gravedad de su enfermedad.

Se considera, por tanto, que la validación farmacéutica de la prescripción de medicamentos citostáticos pueda ser una herramienta fundamental en la calidad del tratamiento que recibe el paciente (8-9). El farmacéutico sería responsable de la revisión y validación de la prescripción médica, debiendo comprobar los aspectos relativos a selección de la solución intravenosa, estabilidad del producto final, condiciones de administración y duración de la infusión. Debería comprobarse la adecuación del protocolo al diagnóstico, situación del paciente (ambulatorio/ingresado) y todas aquellas actuaciones encaminadas a prevenir

FIGURA 1
Tipo de intervenciones farmacéuticas



o corregir problemas relacionados con los medicamentos que pudieran afectar al paciente (10). Por tanto, debido a una serie de factores como la creciente presión asistencial, la comercialización de nuevos fármacos, la complejidad de las preparaciones, la variabilidad de protocolos y de dosis de un mismo fármaco para distintos tumores así como la utilización de fármacos cada vez más potentes, cobra especial importancia la intervención por parte de un farmacéutico en el proceso de validación de la prescripción, así como la información suministrada para la correcta administración, para evitar errores potenciales (11). Se ha visto que la intervención farmacéutica, como parte de un equipo multidisciplinar, podría reducir hasta un 66% el número de problemas asociados a la medicación (12).

Sería interesante estandarizar los criterios a medir, así el grupo GEDEFO publicó su guía para la prevención de errores (2) y Otero et al. publicaron su guía para la clasificación de errores de medicación (13), sin embargo, no hemos encontrado una clasificación estandarizada de registro de Intervenciones Farmacéuticas (IF) en medicamentos citostáticos.

Por tanto, el objetivo de este estudio fue cuantificar y analizar las intervenciones farma-

TABLA I

Intervenciones realizadas durante el periodo estudiado (por año), y número de pacientes y citostáticos durante el mismo periodo

Intervenciones		2003	2004	2005
Ambulatorios	926	157	260	509
Ingresados	59	3	6	50
Total	985	160	266	559
Pacientes		2003	2004	2005
Ambulatorios	2.830	899	930	1.001
Ingresados	663	210	261	192
Total	3.493	1.109	1.191	1.193
Citostáticos		2003	2004	2005
Ambulatorios	31.675	9.647	10.941	11.087
Ingresados	7.219	2.063	2.293	2.863
Total	38.894	11.710	13.234	13.950
Estancias		2003	2004	2005
Ambulatorios	22.635	7.800	7.283	7.552
Ingresados	3.541	955	1.222	1.364
Total	26.176	8.755	8.505	8.916

céuticas realizadas sobre la prescripción de medicamentos citostáticos y determinar en que medida la intervención farmacéutica contribuye a aumentar la seguridad de los tratamientos y a optimizar los recursos y, por tanto, mejora la calidad de la asistencia.

Material y método

Se registraron las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el proceso de validación de las órdenes médicas de prescripción de medicamentos citostáticos recibidas durante tres años, de 2003 a 2005 ambos inclusive, en el área de preparación de medicamentos citostáticos del Servicio de Farmacia de un Hospital General Universitario de 450 camas. La validación de la orden de prescripción médica de medicamentos citostáticos se realiza utilizando los conocimientos del farmacéutico y con apoyo de la bibliografía disponible en el Servicio de Farmacia, recurriendo a fuentes externas (por ejemplo, protocolos del Servicio de Oncología no disponibles en el Servicio de Farmacia), así como al histórico de

ciclos y esquemas previos del paciente, en su caso (ésta información queda registrada en el programa informático Oncofarm® usado en el área). Las intervenciones farmacéuticas que se realizan, se consensuan con el facultativo responsable y/o enfermería, generalmente, vía telefónica, y tomando las medidas oportunas antes de la preparación del medicamento citostático.

Las intervenciones farmacéuticas realizadas se registraron para su posterior evaluación en una base de datos Excel propia, clasificándose en distintos tipos: 1.-estabilidad de la mezcla a preparar, 2.-disponibilidad de principio activo, 3.-administración del medicamento citostático, 4.-información aportada oral o escrita, 5.-indicación aprobada del medicamento, 6.-confirmación de seguridad, 7.-adecuación de la dosis a presentación comercial, 8.-detección de error de prescripción y 9.-ajuste a protocolo. La confirmación de seguridad, a su vez, se subclasificó en varios apartados 6.1.- dosis; 6.2.- ciclo; 6.3.- esquema; 6.4.- fecha, 6.5.- diagnóstico; 6.6.- toxicidad y 6.7.- administrativo. Como problema administrativo se consideraron modificaciones y/o aclaraciones en la orden médica de prescripción que no dispone el servicio de farmacia y cualquier otra información necesaria que debido a un incorrecto funcionamiento del sistema de comunicación no llega en el momento adecuado para la correcta elaboración de la mezcla.

Las estancias se contabilizaron como días que un paciente recibe tratamiento quimioterápico en el Hospital, bien como paciente ambulatorio acudiendo a Hospital de Día Médico o como paciente hospitalizado.

El aumento de la seguridad de los tratamientos se estimó por medio de la detección de errores que no llegaron al paciente (intervención tipo 8). Se registraron como prescripciones incorrectas aquellas con una dosis de fármaco con una diferencia de más del 10% de la recogida en el protocolo, frecuencia, tiempo de administración o diluyente inapropiados, o por errores administrativos. Solo se clasificaron como intervención de este tipo

aquellas que se confirmaron, tras consulta con el facultativo, el resto se incluyeron en el registro de intervención en la categoría correspondiente.

La optimización de recursos se midió de forma cuantitativa por medio del ajuste de dosis prescrita a la presentación comercial del fármaco en aquellos casos en que la diferencia de dosis no fuera significativa (<5%) y de forma consensuada con el facultativo. Cualitativamente, se consideró el ahorro tiempo de personal por disminución de manipulación de número de viales, así como una mejora en la gestión de stock, que no se evaluó cuantitativamente.

Los registros confusos o erróneos que no pudieron interpretarse correctamente se incluyeron como indeterminados (2 IF). Esos registros supusieron un 0,20% sobre la base de datos antes de su explotación estadística. Se asume también un determinado volumen de intervenciones que no se registraron, debido a la presión asistencial y a la rotación de personal, y que no podemos estimar correctamente. Debido a las características de trabajo del área, se estima que esta ausencia de registro no es significativa.

En la tabla de registro los pacientes se identificaron solamente con el número de historia y se conservaron en un archivo confidencial de acceso único exclusivo al personal que realizó el análisis de las intervenciones. Éste se realizó como determinación de los porcentajes de intervenciones farmacéuticas realizadas por tipos y en relación al número de pacientes, estancias y preparaciones elaboradas durante el periodo de estudio.

Resultados

Durante los 3 años analizados en este estudio, se registraron 985 intervenciones farmacéuticas. La actividad de este periodo se cifró en la administración de tratamiento quimioterápico a 3.493 pacientes que generaron

TABLA II

Cuadro de observaciones incluido en la hoja preimpresa de prescripción para facilitar la notificación de modificaciones en la prescripción y disminuir el número de intervenciones farmacéuticas realizadas.

OBSERVACIONES:
● RETRASO: Neutropenia / Trombopenia / Empeoramiento clínico / Toxicidad extrahematológica
● REDUCCIÓN de % de dosis: Tox. Hematológica G3-4 / Toxicidad digestiva G3-4 / Neurotoxicidad / Radioterapia / Otra toxicidad
● ANULACIÓN del ciclo: Progresión / Ingreso hospitalario / Cambio de tratamiento / Exitus / Otras razones
● AUMENTO de dosis: Por protocolo (buena tolerancia) / Fin de radioterapia

26.176 estancias, elaborándose 38.894 preparaciones de medicamentos citostáticos. En la tabla I se resumen los datos más importantes de la población de estudio. Así, podemos decir que un 28,20% de los pacientes habría requerido algún tipo de intervención farmacéutica, así como un 3,76% de las estancias o un 2,53% de las mezclas de citostáticos preparadas.

Un 40,61% de las intervenciones se realizaron para confirmar datos de la prescripción (Figura 1), con dos tipos mayoritarios: un 18,07% de las intervenciones supuso una confirmación de dosis, bien por omisión, por modificación con respecto al ciclo anterior sin indicar el motivo en la hoja de prescripción o por ser contradictoria con datos del paciente disponibles en el Servicio de Farmacia y un 13,30% del total de las intervenciones se refirieron a la confirmación de fechas de administración de acuerdo a protocolos establecidos. El 11,78% de las intervenciones correspondió a la detección de un error en la prescripción, siendo los más frecuentes los errores de dosificación, así, de los 116 errores detectados, 74 (un 63,79% de los errores de prescripción y un 7,44% del total de intervenciones realizadas) se refirieron a dosis erróneas en más de un 10% de la dosis adecuada según protocolo, bien por exceso o por defecto. De todos los errores detectados en el programa de

TABLA III

Medicamentos implicados en la intervención tipo 1: Ajuste de dosis a presentación comercial, durante el total del periodo estudiado y por años

	Total	2003	2004	2005
Rituximab	101	23	50	28
Paclitaxel	51	5	19	27
Gemcitabina	51	2	0	49
Docetaxel	42	26	0	16
Otros	100	16	17	67
	345	72	86	187

Seguridad Clínica del Área durante el mismo periodo (datos propios no publicados), desde la prescripción hasta la administración del fármaco, los detectados en la prescripción, debido a intervenciones farmacéuticas, supusieron el 50,88% lo que implica un claro incremento en la calidad y seguridad del tratamiento que recibe el paciente.

Como resultado del análisis de las intervenciones farmacéuticas, y atendiendo a la frecuencia de repetición de algunos tipos de éstas, se procedió a modificar las prescripciones médicas preimpresas con las que se trabaja en nuestro hospital de forma consensuada con el Servicio de Oncohematología, añadiendo un cuadro de observaciones en la que incluían las modificaciones más frecuentes que pueden dar lugar a intervenciones farmacéuticas (Tabla II). Además, se cambiaron las condiciones de preparación de las mezclas de 6 protocolos preimpresos mejorando desde la prescripción la estabilidad de los citostáticos preparados, sin necesidad de intervenciones reiterativas desde el Servicio de Farmacia y disminuyendo las oportunidades de error.

Del total de intervenciones, un 35,03% se realizó por ajuste de dosis a la presentación comercial del medicamento. Esto supuso un ahorro económico directo estimado de 57.000 euros para este periodo, al disminuir el número

de viales utilizados. Los medicamentos principalmente implicados en éste tipo de intervención fueron Rituximab, Paclitaxel y Gemcitabina (Tabla III).

Al analizar los datos por periodos anuales se observa un claro incremento en el número de intervenciones farmacéuticas registradas constituyendo las del año 2005 más del 50% del total (Tabla I). Paralelamente al aumento del número de intervenciones se observa una modificación en el porcentaje de éstas, durante el año 2003 (primero del estudio) la principal intervención registrada fue la de ajuste a presentación comercial (45,00%), aunque este tipo de intervención sigue siendo importante en los dos años sucesivos, cobran especial interés las intervenciones de confirmación de seguridad pasando de un 23,13% en 2003 a un 50,00 y un 41,14% en los dos años sucesivos, respectivamente (Tabla IV). Las intervenciones farmacéuticas de detección de error, que supusieron un 18,75% en 2003, se estabilizan en porcentaje en torno al 10% en los 2 años sucesivos (10,90 y 10,20% respectivamente). No obstante, tenemos que resaltar, una vez más, que el número de intervenciones llega a triplicarse comparando 2005 con 2003 aunque el número de pacientes se mantiene estable y el número de citostáticos solo se incrementa ligeramente (Tabla I).

Discusión

La validación farmacéutica se muestra como una importante herramienta de la calidad del proceso de prescripción-preparación-administración de medicamentos citostáticos al paciente oncohematológico. Es una etapa fundamental en la prevención de errores de prescripción y en la mejora de la calidad de la preparación y administración de fármacos citostáticos, pudiéndose detectar fácilmente puntos débiles del proceso y, por tanto, mostrar oportunidades de mejora.

Se encuentra en la bibliografía una amplia variedad de estudios que evalúan la prescripción médica en oncohematología desde el punto de vista de la validación farmacéutica, con un especial hincapié a la detección de errores, sin embargo, las comparaciones son difíciles ya que cada estudio considera inter-

vención farmacéutica y/o error de prescripción distintos aspectos del proceso. Así en el trabajo de Aguirrezábal et al.¹⁴, valores como la ausencia de determinados datos en la prescripción (un 87,7% de los errores): diluyente, diagnóstico, duración de tratamiento, tiempo de infusión, dosis, se han considerado como errores de prescripción, sin embargo, en nuestro trabajo se han registrado como intervención farmacéutica, incluyendo también mejoras en la estabilidad al modificar un diluyente o su volumen. En el trabajo de Goyache, et al. (15), un 62% de los errores detectados estaba relacionados con la dosis, en nuestro estudio este porcentaje fue similar: un 63,79% de las intervenciones correspondientes a error (tipo 8), sin olvidar que las distancias en los métodos de medida son importantes. En Vuelta et al. (16) el porcentaje de detección de error en relación a la dosificación es similar al nuestro: un 8% frente a 7,44 % (del total de intervenciones realizadas). Sin embargo la detección de error fue proporcionalmente mayor en el estudio de Vuelta et al.: 34% frente a 11,78% en el nuestro, pudiendo explicarse por la prescripción manual en Vuelta et al. y no así en nuestro hospital, con hojas, en su mayoría, preimpresas. Así, el porcentaje de error en la prescripción detectado por el farmacéutico en nuestro hospital, previo a la preparación fue del 0,44% de las estancias. En otros trabajos como el de Amador et al. fue del 1,20%, en el de Gómez Castillo (11) del 1,60%, de 0,4 a 3,4% en el de Agustín et al. (17) y 7,00% en el de Sánchez Gómez et al. (18), sin olvidar que las medidas pueden ser distintas así como consideración de error.

Refiriéndonos a las intervenciones, Carmo et al (19) intervinieron en un 2,5% de las mezclas elaboradas al igual que nosotros. Sin embargo, Vuelta et al. tuvieron un grado de intervención mayor, de un 48% de los pacientes y en un 9% de las estancias.

TABLA IV

Tipo y número de intervenciones farmacéuticas realizadas durante el periodo estudiado y por año

	Tipo de IF	Núm. de IF	2003	2004	2005
1	Estabilidad	66	16	12	38
2	Disponibilidad	5	1	0	4
3	Administración	4	2	1	1
4	Información	10	0	0	10
5	Indicación	28	2	4	22
6,1	Dosis	178	24	59	95
6,2	Ciclo	22	3	8	11
6,3	Esquema	19	1	1	17
6,4	Fecha	131	7	52	72
6,5	Diagnóstico	9	0	1	8
6,6	Toxicidad	5	0	0	5
6,7	Administrativo	36	2	12	22
7	Ajuste a presentación	345	72	86	187
8	Error	116	30	29	57
9	Ajuste a protocolo	9	0	0	9
	Indeterminada	2	0	1	1
	Total	985	160	266	559

Está ampliamente documentada la necesidad de un equipo multidisciplinar en el proceso que va desde la prescripción a la administración de los medicamentos citostáticos (2,3,9,20-22). Es responsabilidad de todos compartir información para asegurar el mejor tratamiento y por tanto más seguro para el paciente. La prescripción informatizada, o en general la informatización, facilita la estandarización del cálculo de dosis, de los límites de dosis, de los diluyentes más adecuados para cada fármaco, así como de los tiempos de infusión. Está claro que la filosofía de seguridad que se implanta en las instituciones sanitarias tiene influencia en la detección de errores y en la mejora de la administración de los fármacos al paciente, así hemos podido observar como en la evolución anual de nuestros

datos hay un claro incremento en el registro de estas intervenciones pudiendo realizar mejoras posteriores en el circuito completo, ya que se conoce el estado en que nos encontramos. Esta evolución anual en el registro de intervenciones podría expresarse como una política bien defendida que hace mella en los profesionales implicados. Así se constata como es imprescindible que el personal implicado valore la importancia real de las actividades que realizan y cual es su parte de responsabilidad. Así, en nuestro hospital, el incremento anual en el número de intervenciones farmacéuticas registradas refleja, posiblemente, no una modificación de las prescripciones, sino más bien, una evolución lógica de la cultura de seguridad del Servicio debido a la implantación del Sistema de Gestión de Riesgos (23) y a la concienciación en la necesidad de registrar para poder analizar y actuar con posterioridad. Es imposible evitar un posible sesgo en los resultados, tanto por el personal que interviene en el registro de los datos, como por las propias características del área evaluada, aún así este sesgo se estimó como asumible.

Por otro lado, la adecuación de la prescripción a la presentación comercial significó, además de un ahorro económico y una optimización de los stocks, una disminución del riesgo de posibles errores y/o accidentes al manipular la medicación en campana para el acondicionamiento previo a la administración, así como una optimización del tiempo de preparación de la medicación quimioterápica.

El análisis de las intervenciones realizadas nos ayuda a proponer actividades de mejora del sistema, para poder minimizar las oportunidades de error. Aunque este no fue el objetivo de este trabajo, si constituye una parte fundamental para el conocimiento de la situación actual de la que partimos. Los protocolos ya establecidos en oncohematología, por otro lado, nos ayudan a evitar errores en la prescripción y, en caso de producirse, a detectarlos con mayor facilidad. En nuestro hospital, se realizó un ciclo de mejora evaluándose los defectos de cumplimentación de la hoja de prescripción de medicamentos citostáticos debido a la importancia que tienen éstos sobre la calidad de la prescripción médica y su nece-

sidad para una correcta validación farmacéutica (24). La mejora en este aspecto podría hacer disminuir el número de intervenciones farmacéuticas.

Al igual que otro autores (15) la prescripción electrónica se muestra como una herramienta fundamental en todos los campos, pero especialmente en el de la oncohematología debido a los numerosos protocolos existentes. Por tanto, sistemas informáticos asistidos con señales de alarma ante distintas dosis, diluyentes, tiempos de infusión, etc, así como la imposibilidad de omitir datos imprescindibles para una prescripción correcta son de gran ayuda, no obstante, es fundamental que la información contenida en el programa informático de prescripción esté perfectamente actualizada y validada. En este caso, posiblemente se disminuiría el número de intervenciones actuales, aunque es probable que aparecieran nuevos tipos de intervención.

Así, la intervención farmacéutica, previa a la preparación de fármacos tan tóxicos como los citostáticos, se muestra como una clara herramienta de seguridad para la prevención de errores de medicación y, por tanto, para la mejora en la calidad asistencial. En ocasiones, como en el ajuste de dosis a presentación comercial, se podría estimar la eficacia de la intervención farmacéutica en términos económicos, sin embargo los costes evitados en cuanto a seguridad, tiempo de preparación, posibles efectos de extra o infradosificaciones, entre otros, son difíciles de valorar.

Agradecimientos

Al Servicio de Oncohematología del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer por su apoyo y colaboración en este proyecto.

Bibliografía

1. Clopés A. Intervención farmacéutica. En: Bonal Farlgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E, editores. Farmacia Hospitalaria. Madrid: SCM. 2002. p. 113-44.
2. Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO). Prevención de errores de medicación en quimioterapia.

- [citado 24-09-2005]. Disponible en: http://www.amgen.es/amgen2/grupos/Errores_medificacion.htm.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1648-68.
 4. Cohen MR. ISMP medication error report analysis. Liposomal doxorubicin formulation confused with conventional doxorubicin. *Hosp Pharm* 1997;32(1): 44-53.
 5. Jost LM. Overdose with melphalan(alkeran): symptoms and treatment. A review. *Onkologie* 1990;13: 96-101.
 6. Kosmidis HV, Bouhoutsou DO, Varvoutsis MC et al. Vincristine overdose: experience with 3 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1991; 8: 171-8.
 7. Hachimi-Idrissi S, Schots R, Dewolf D et al. Reversible cardiopathy after accidental overdose of mitoxantrone. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10: 35-40.
 8. Gómez de Sálazar ME, Domínguez-Gil Hurlé A, Moreno Álvarez PJ. Seguridad de medicamentos. Prevención de errores de medicación. *Farm Hosp* 2002; 26: 250-4
 9. Jiménez Torres V, Almenar Cubells DJ, Serrano Fabiá A. Mejoras en la cadena terapéutica en Oncología. En *Oncología Farmacéutica*. Jiménez Torres editores. Universidad de Valencia 2006: 489-97.
 10. Inaraja MT, Castro I, Martínez MJ. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral. En: Bonal Farlgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E, editores. *Farmacia Hospitalaria*. Madrid: SCM; 2002: 487-506.
 11. Gómez Castillo JJ, Cantero Blanco S, Martín Alcalde E, Sánchez García J, de la Fuente Honrrubia C, Calderón Hernanz B. Validación de Prescripciones en Quimioterapia. Detección de Errores. *El Farmacéutico Hospitales* 2003; 161: 9-15
 12. Leape LL, Callen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonoco HJ, Erikson J et al. Pharmacist participation an physician rounds and adverse drug events in the intensive cure unit. *JAMA* 1999; 282: 267-70.
 13. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la Beca Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp*. 2003; 27: 137-49
 14. Aguirrezábal Arredondo A, Álvarez Lavín M, Yurrebaso Ibarreche MJ et al. Detección de errores en la prescripción de quimioterapia. *Farm Hosp* 2003; 27: 219-23.
 15. Goyache Goñi M P, Vicario Zubizarreta MJ, García Rodríguez MP, Cortijo Cascajares S, Esteban Gómez MJ, Herreros De Tejada A. Errores de Prescripción en Citostáticos: Análisis de sus Causas y Propuestas para Prevenirlos. *Farm Hosp* 2004; 28: 361-70.
 16. Vuelta Arce M, Calabuig Muñoz M, Jornet Montaña S et al. Evaluación de la calidad en el proceso de utilización de fármacos peligrosos: prescripción y preparación. *Farm Hosp* 2005; 29: 119-25.
 17. Agustín MJ, Idoipe A, Vicente C, Casajus MP, Cilveti-Sánchez U, Palomo P. Influencia de la intervención farmacéutica en la disminución de errores en la prescripción de quimioterapia. XXIV Congreso Nacional de Calidad Asistencial. Toledo 2006. Libro de actas Pp 199.
 18. Sánchez Gómez E, Fernández Lisón LC, Giménez Castellanos J, Martín Fernández N, Marín Ariza I, Ynfante Milá JI. Evaluación de errores en prescripciones antineoplásicas. *Seguim Farmacoter* 2003; 1: 105-9.
 19. Carmona MT, Oya B, Toledo A, Aranda J, Caba I, Marín JF. Prevención de riesgo de utilización de citostáticos mediante la intervención sobre la prescripción. *SAFH*. 2006; 2: 59.
 20. Cohen MR, Anderson RW, Attilio RM, et al. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. *Health-Syst Pharm* 1996; 53: 737-46.
 21. Kohler DR, Montello MJ, Green L, et al. Standardizing the expression and nomenclature of cancer treatment regimens. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 137-44.
 22. United Kingdom Joint Council for Clinical Oncology. Quality control in cancer chemotherapy. Managerial and procedural aspects. Oxford, England: Royal College of Physicians of London, 1994.
 23. León Villar J, Aranda García A, Tobaruela Soto M, Iranzo Fernández MD, Ayala de la

Peña F, Macias Cerrolaza; JA. Prescripción, preparación y administración de citostáticos: gestión de riesgos. V Congreso Regional de Calidad Asistencial. Murcia 2005. Libro de actas. Pp 145

24. Tobaruela Soto M, Aranda García A, León

Villar J, Villamayor Blanco L, Jorge Vidal V, Antequera Ladrón MT. Evaluación y mejora de la calidad de prescripción de citostáticos en oncología. V Congreso Regional de Calidad Asistencial. Murcia 2005. Libro de actas. Pp 25.

Principais recomendações terapêuticas no período perioperatório

Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:31-35

CASTANHEIRA L*, FREIRE I**, MACEDO AF***

*Farmacêutica Adjunta. Farmácia Nuno Álvares. Castelo Branco (Portugal)

**Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE. Covilhã (Portugal)

***Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (Portugal)

Resumo

Os cuidados cirúrgicos têm elevado impacto em cuidados de saúde, embora pouco reconhecido.

As complicações terapêuticas são significativas e estão associadas a elevados custos económicos, no entanto a gestão de risco iatrogénico no período perioperatório continua inconsistente entre especialistas, sem recomendações uniformemente implementadas.

A revisão sistematizada da evidência científica sobre as orientações para a optimização terapêutica e gestão do risco iatrogénico em cirurgia, revela-se pertinente e actual.

Palavras chave: **Recomendações perioperatórias, gestão terapêutica, terapêutica cirúrgica, risco iatrogénico, anestesia.**

Mean therapeutic recommendations at the perioperative period

Summary

Surgical treatment has a substantial and largely unrecognized impact on health care.

Drug perioperative complications are significant and costly but iatrogenic risk management in the perioperative period is inconsistent among specialities and practitioners, with care paradigms not uniformly implemented.

A systematic review of the evidence based therapeutic recommendations is critically needed towards the correct risk management and therapeutic effectiveness.

Key Words: Perioperative recommendations; medication management; surgical treatment; iatrogenic risk; anaesthesia.

Introdução

Nos últimos anos dois fenómenos têm afectado significativamente a utilização de medicamentos em cirurgia (1): os avanços nas técnicas cirúrgicas e anestésicas, com consequente aumento da acessibilidade a estes cuidados e maior complexidade das patologias de intervenção; e o aumento da esperança média de vida e consequente envelhecimento da população, que se traduz num número crescente de idosos com indicação cirúrgica e a inerente comorbilidade e polimedicação crónica associadas.

Ao perfil de risco destes doentes crescem particularidades relacionadas com o procedimento cirúrgico, de que se destacam graus variáveis de stress psicológico e patofisiológico. As intervenções cirúrgicas apresentam elevado risco de complicações hemodinâmicas e afectam as respostas metabólicas e neuroendócrinas. O consequente aumento da secreção de vasopressina, catecolaminas, citocinas e hormonas como a hormona de crescimento, aumenta o catabolismo e a retenção de água e sais, agravando o risco de disfunção orgânica e a vulnerabilidade a complicações pós-cirúrgicas (2). As alterações da função gastrointestinal secundárias ao procedimento cirúrgico, à ventilação assistida e/ou intubação, nomeadamente as náuseas, vómitos e o aumento de tempo de esvaziamento gástrico, podem dificultar ou impossibilitar a utilização da via oral no pós-operatório (1,3). De referir ainda o elevado potencial de interacções farmacológicas entre os fármacos utilizados na indução da anestesia e a medicação regular (4).

Face a esta realidade, em cirurgia a gestão do risco inerente a cada opção terapêutica deve ponderar de forma integrada a possibilidade de exacerbação dos sintomas da patologia de base desencadeada por um síndrome de abstinência, o aumento da susceptibilidade a complicações patológicas resultante das alterações fisiológicas inerentes ao ambiente cirúrgico, e o eventual compromisso da efectividade terapêutica por interacção com a medicação anestésica ou por alterações farmacocinéticas durante a cirurgia.

Segundo um estudo realizado por Kennedy JM et al, cerca de 50% dos doentes submetidos

a procedimento cirúrgico fazem medicação crónica (média $2,4 \pm 2,8$), em 48% dos casos para patologia cardiovascular e 34% para patologia gastrointestinal. Estes doentes apresentam um risco acrescido de complicações pós-cirúrgicas (2,7; 95%IC 1,76-4,04), das quais 5% directamente atribuídas à suspensão da medicação, demonstrando-se igualmente uma associação significativa entre o tempo de abstinência da medicação de regime ambulatorio e a proporção de resultados adversos (5).

A informação sobre a utilização dos medicamentos no período perioperatório disponível no resumo das características do medicamento ou mesmo na literatura de referência é escassa e controversa (6,7). A evidência experimental pré comercial sobre o manuseamento da abstinência terapêutica inadvertida e o respectivo impacto no resultado cirúrgico é limitada e não é completada com investigação epidemiológica posterior. De igual modo, a falta de formulações alternativas para os doentes impossibilitados da administração oral, constitui uma dificuldade reconhecida.

Assim, a multiplicidade de causas iatrogénicas, acrescida da falta de informação reprodutível e facilmente acessível, pode tornar a gestão do risco associado à terapêutica perioperatória particularmente complexa. A prática clínica é geralmente empírica e inconsistente, dificultando a antecipação atempada das consequências de cada decisão e a ponderação integrada benefício versus risco em cuidados cirúrgicos.

A revisão sistematizada da literatura científica sobre as orientações gerais para a optimização terapêutica e gestão do risco iatrogénico em cirurgia, revela-se pertinente e actual, constituindo objecto do presente trabalho.

Metodologia e resultados

A pesquisa bibliográfica na PubMed intersectando o termo "perioperative" e os termos MeSH (Medical Subject Headings): "recommendations", "medication management", "medication withdrawal", "iatrogenic risk" e "anesthesia", permitiu a identificação de referências publicadas após o ano de 2000, cujas recomendações foram revistas e reunidas na Tabela 1.

TABELA 1

Principais recomendações terapêuticas no período perioperatório

	Recomendação	Justificação
Terapêutica Cardiovascular		
Inibidores Enzima Conversão Angiotensina (IECAs) e Antagonistas Receptores Angiotensina II (ARAI).	Suspender	Em hipertensão suspender na manhã da cirurgia evita hipotensão arterial durante a anestesia[4].
Diuréticos	Suspender	Suspender na manhã da cirurgia evita hipovolémia e hipocalcemia (tiazidas) ou hipercalemia (poupadores de potássio) (4,8-10).
Betabloqueantes	Continuar	Evita síndrome de abstinência por suspensão brusca. Diminui o risco de isquemia do miocárdio e reduz a mortalidade de origem cardiovascular. Aconselhável monitorizar o estado de hidratação do doente devido à supressão da resposta reflexa à hipovolémia (4,8,10,11).
β 2 agonistas	Continuar	Evita síndrome de abstinência por suspensão brusca. Beneficia o equilíbrio hemodinâmico, minimiza a resposta ao stress produzido pela cirurgia e tem efeito protector da isquemia cardíaca. Reduz as doses de anestésicos e tem efeitos sedativos, ansiolíticos e analgésicos (4,8,10).
Bloqueadores canais cálcio	Continuar	Evita síndrome de abstinência por suspensão brusca (8,10).
Nitratos	Continuar	Diminui o risco de isquemia do miocárdio (8,12).
Digitálicos	Continuar	Aconselhável monitorização plasmática e especial atenção a situações que favorecem uma intoxicação digitálica: acidose, hipocalcemia e insuficiência renal (4,8).
Amiodarona	Continuar	Necessária atenção particular à possibilidade de interacção com neurolépticos e com anestésicos locais (4). Necessária atenção particular à possibilidade de produzir bradicardia resistente à atropina, toxicidade pulmonar e hepática e vasodilatação intensa (4).
Terapêutica do Sistema Nervoso		
Antiepilépticos	Continuar	Evita instabilidade da patologia de base. Os efeitos depressores do sistema nervoso diminuem as doses de anestésicos. (4,10).
Antiparkinsonianos	Continuar	Diminui o risco de complicações pós-operatórias gastrointestinais e respiratórias, rigidez e acinesia. Evitar associação de selegilina e meperidina (risco de síndrome serotoninérgica) e monitorizar a utilização de selegilina com outros narcóticos. Evitar associação de levodopa ou carbidopa com alguns fármacos usados em anestesia (risco de arritmias) (4).
	Suspender	Suspender a bromocriptina e o pergolide no dia da cirurgia pois podem produzir vasodilatação excessiva e exacerbar a hipotensão provocada pelos anestésicos (4).
Antidepressivos tricíclicos	Continuar	Principalmente para doentes que tomam doses altas (10). Atenção à possibilidade de interacção com: - arritmogénicos como o halotano e bupivacaína. - fármacos simpaticomiméticos como pancurónio, cetamina, efedrina, anestésicos locais com adrenalina. - fármacos anticolinérgicos como pancurónio e atropina. (8).
Inibidores Selectivos da Recaptação Serotonina (ISRS)	Continuar	Evita síndrome de abstinência por suspensão brusca (4,12).

TABELA 1

Principais recomendações terapêuticas no período perioperatório (cont.)

	Recomendação	Justificação
Terapêutica Cardiovascular		
Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)	Suspender	Suspender IMAO irreversíveis no mínimo 2 semanas antes da cirurgia para recuperar a actividade da MAO e evitar as interacções: IMAO e meperidina (risco de síndrome de hiperactividade serotoninérgica), IMAO e simpaticomiméticos (risco de crises hipertensivas). A substituição por IMAO reversíveis de curta duração de acção (ex. moclobemida) permite a administração até à noite anterior à cirurgia. (8,4,10,11).
Lítio	Continuar	Aconselhável monitorização plasmática (10,12).
Antipsicóticos	Continuar	Evita discinesia e/ou agitação por suspensão brusca. Pode potenciar a depressão do sistema nervoso causada pelos narcóticos e barbitúricos (4).
Benzodiazepinas	Continuar	Evita síndrome de abstinência por suspensão brusca (4,10).
Terapêutica Respiratória		
Agonistas beta adrenérgicos, brometo ipratrópio, teofilina e corticosteróides inalados	Continuar	Assegura a estabilidade respiratória em doentes com patologia pulmonar crónica. (4,10).
Terapêutica Endócrina		
Anticoncepcionais Orais e Terapêutica Hormonal de Substituição	Suspender	Suspender 4 a 6 semanas antes da cirurgia e durante o período de imobilização pós-operatória para reduzir o risco de tromboembolismo venoso (4,8,10,12).
Antidiabéticos orais	Suspender	Suspender na manhã da cirurgia para evitar hipoglicemia ou suspender 48-72 horas antes da cirurgia (metformina) para evitar acidose láctica. Monitorizar a glicemia e utilizar insulina segundo critério clínico (4).
Bifosfonatos	Suspender	Suspender quando não é possível levantar o doente no pós-operatório evita a esofagite por refluxo (4,12).
Insulina	Continuar	Controlo da diabetes (4,10).
Levotiroxina e antitiroideos	Continuar	Controlo da função tiroidea (4,10).
Corticosteróides	Continuar	Evita síndrome de abstinência por suspensão brusca (4,8,10).
Terapêutica anti-inflamatória		
Inibidores COX1 e Inibidores COX2 (em insuficiência renal).	Suspender	Suspender de acordo com a semi-vida para evitar complicações hemorrágicas (inibidores COX1) e efeitos adversos na função renal que potenciam a toxicidade de outros fármacos (inibidores COX2) (10).
Imunossuppressores		
	Continuar	Evita rejeição do transplante. Aconselhável monitorização plasmática (4).

Para os fármacos com acção no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central, as decisões médicas passam sempre que possível por manter a medicação, recorrer a vias alternativas de administração ou à substituição por fármacos disponíveis em formulações de administração não entérica e restabelecer com prontidão a função gastrointestinal e a reprodutibilidade farmacocinética. Apesar de ser desejável a redução ou suspensão terapêutica antes da cirurgia, a descontinuação brusca de alguns fármacos pode não trazer benefício (ex. ISRS e benzodiazepinas), podendo inclusivamente ser prejudicial e originar morte súbita (ex. bloqueadores β -adrenérgicos) (4,8-12).

Para uma minoria de fármacos (ex. diuréticos, IECAs, ARAlI e IMAO) a suspensão terapêutica pode revelar-se o procedimento mais adequado ou impor-se face à inexistência de formulações alternativas à administração oral, sendo essencial a avaliação da situação clínica individual para antecipar o risco intrínseco a cada opção (4,8-12).

Do mesmo modo, a ocorrência de interações entre a medicação regular e a medicação cirúrgica pode condicionar a continuidade terapêutica (ex. amiodarona e antidepressivos tricíclicos) devendo ser individualmente avaliada (4).

A descontinuação da terapêutica antitrombótica durante a cirurgia normaliza a função plaquetária e reduz o risco de hemorragia, embora se recomende profilaxia com heparinas de baixo peso molecular em doentes com elevado risco de tromboembolismo. Durante o período de imobilização pós-operatória, a suspensão da terapêutica hormonal de substituição e dos anticoncepcionais orais revela-se importante na redução do risco tromboembólico, assim como a descontinuação dos bifosfonatos é fundamental para evitar a esofagite de refluxo (4,8,10,12).

Conclusões

No período perioperatório uma parte não negligenciável da iatrogenia medicamentosa está associada a elementos de risco previsíveis. A avaliação das suas condicionantes identificando oportunidades de prevenção através da implementação de recomendações

consensuais e a monitorização do seu impacto, constituem um imperativo ético fundamental à obtenção de ganhos de eficiência em cuidados cirúrgicos.

A base legal da utilização de um medicamento no âmbito da Estratégia Europeia de Gestão de Risco requer o desenvolvimento de um plano individual de gestão de risco que, reconhecidamente, deve incluir orientações para a optimização terapêutica em cirurgia (13).

De realçar ainda a imprescindível partilha de responsabilidades e acção concertada das partes intervenientes. A responsabilidade da indústria farmacêutica no desenvolvimento de formulações alternativas ao doente impossibilitado da administração por via oral deve comprometer as autoridades regulamentares com a revisão dos custos do seu licenciamento face à sua restrita utilização e rentabilidade (3).

Bibliografía

1. Mangano DT. Perioperative Medicine: NHLBI Working Group deliberations and recommendations. *J Card Vasc Anesth.* 2004. 18(1): 1-6.
2. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anesth.* 2000. 85: 109-17.
3. Noble DW, Webster J. Interrupting drug therapy in the perioperative period. *Drug Safe.* 2002. 25(7): 489-95.
4. Juvany RR, Mercadal OG, Jodar MR. Perioperative management of chronic medications not related with surgical procedures. *An Med Intern.* 2004. 21(6): 291-300.
5. Kennedy JM, Van Rij AM, Spears GF, et al. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Clin Pharmacol.* 2000. 49: 353-62.
6. Alves Pereira C. *Cirurgia.* McGraw Hill. 1999.
7. Yee Young L, Koda Kimble MA. *Applied Therapeutics. The clinical use of drugs.* Sixth Ed. 1999.
8. Baillard C. Preoperative management of chronic medications. *Ann Fr Anesth Reanim.* Elsevier. 2005. 24: 1360-1374.
9. Kuwajerwala N, Reddy RC. *Perioperative Medication Management, emedicine,* Janeiro 2006.

10. Perioperative medication management. [Em linha]. [Consult. Março 2007]. Disponível em www.emedicine.com
11. Cohn SL. Perioperative medication management. American College of Physicians, Physicians' Information and Education Resource. [Em linha]. [Consult. Outubro 2006]. Disponível em: <http://www.pier.acponline.org>.
12. Mercado DL, Petty B.G., Perioperative medication management. Clin N Am. 2003;87: 41-57.
13. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. EMEA/CHMP/96268/2005.

Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel

Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:37-48

MORENO-DÍAZ R*, EIROS-BOUZA JM**

*Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Facultativo Especialista de Área

**Profesor Titular de Microbiología

Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España)

Resumen

Introducción: Los estudios de utilización de antimicrobianos nos permiten conocer la utilización real en nuestro medio de este grupo terapéutico. Su elevado consumo, impacto económico y repercusiones sanitarias hace de este grupo uno de los susceptibles a un mayor seguimiento.

Material y métodos: Se analizó retrospectivamente el consumo de antibióticos en el periodo 2002 - 2004. Se empleó para ello los datos de consumo disponibles a través del programa de gestión del Servicio de Farmacia. Los datos fueron transformados a número de DDD (Dosis Diaria Definida)/100 estancias-día, utilizando esta unidad en la comparación de resultados.

RESULTADOS:

Más del 80% del consumo total fue debido a 20 principios activos. El fármaco de mayor consumo fue la amoxicilina-clavulánico, perteneciente al grupo de mayor consumo: los betalactámicos, seguido, de fluoroquinolonas, aminoglucósidos y macrólidos. El servicio que presentó un mayor número de DDD/100 estancias-día fue el Servicio de Hematología.

Conclusiones: El análisis de consumo nos ha permitido identificar cambios en el patrón de utilización de antimicrobianos en ciertos servicios, posibles candidatos en la elaboración de protocolos. Estos estudios deben realizarse de manera sistemática y continuada, para determinar las tendencias de consumo, permitiendo incidir sobre ellas.

Palabras clave: Estudio de Utilización, Agentes antimicrobianos, Dosis Diaria Definida, Utilización de antimicrobianos.

Correspondencia:

Dra. Raquel Moreno Díaz

C/ Corazón de María, 33

28002 Madrid (España).

e-mail: rakel_mor@hotmail.com

Study of antimicrobials use in a third level hospital

Summary

Introduction: The studies of antimicrobials use allow us to know the real use of this therapeutic group in our environment. Its high consumption, economic impact and health repercussions make this group one of the susceptible to larger pursuit.

Material and methods: We retrospectively analysed antibiotics use in the period 2002-2004. With this purpose we used consumption data available through the management programme of the Pharmaceutical Service. Data were transformed to DDD (Defined Daily Dose) number/100 stays-day, using this unit in the results comparison.

Results: Over 80 percent of the total consumption was due to 20 active ingredients. The most used drug was amoxiciline-clavulanic, member of the highest consumption group: betalactamics, followed by fluoroquinolones, aminoglycosides and macrolides. The Hematology Service presented the largest number of DDD/100 stays/day.

Conclusions: Use analysis allowed us to identify changes in the pattern of antimicrobials use in same services, potential candidates at the preparation of protocols. These studies must be made in a systematic and constant manner, to determine consumption trends, allowing to influence them.

Key Words: Use study, antimicrobial agents, Defined Daily Dose, antimicrobial use.

Introducción

Los antibióticos constituyen un grupo terapéutico de elevada prescripción en el medio hospitalario por lo que los estudios de utilización dirigidos a la monitorización de su consumo resulta de gran interés. La realización de estos estudios forma parte de las funciones rutinarias de los servicios de Farmacia sin embargo, la publicación de estos trabajos en medios extrahospitalarios no ha sido tan extendida. Desde los años setenta en EEUU, se comenzaron a realizar estudios de utilización de antibióticos (EUM) encaminados a evaluar el consumo real de este grupo de fármacos (10). Los resultados de entonces mostraron que alrededor de un 20-25% de los pacientes ingresados recibían tratamiento antibiótico. En nuestro medio el consumo ha llegado a registrarse en más del 30% (4,8,9)

La evaluación del consumo de antibióticos y su relación directa con la aparición de resisten-

cias es una preocupación creciente a muchos niveles del ámbito sanitario. Además, el uso indiscriminado de antimicrobianos aumenta el riesgo de reacciones adversas por dichos fármacos y eleva el gasto farmacéutico (2,4). De hecho, el gasto en antimicrobianos puede llegar a constituir el 25-30% del gasto total de medicamentos de un hospital (1). Cualquier tipo de intervención encaminada a optimizar el consumo de este grupo, actuará sobre una gran parte de la Terapia Farmacológica. La Base principal para conseguir el empleo racional del medicamento, en concreto del grupo de antiinfecciosos, está constituida por el conocimiento de la utilización de los mismos y el análisis de las variaciones de prescripción a lo largo del tiempo (12). La detección de problemas potenciales de utilización, a través de esta herramienta, permite llevar a cabo estudios más específicos y exhaustivos, facilitando, a su vez, posibles intervenciones de racionalización terapéutica. Por todo ello, la política antibiótica está

cobrando una gran importancia en el entorno hospitalario (8). El objetivo de este trabajo fué describir el perfil de utilización de antiinfecciosos en el Hospital General de Segovia a partir del consumo expresado en DDDs/ 100 estancias-día y analizar la evolución durante el período de 3 años comprendido entre 2002-2004. El conocimiento en nuestro medio de las características de prescripción nos sirvió de base para desarrollar un correcto manejo de los antimicrobianos y proporcionar una plataforma para el desarrollo de una política antibiótica consensuada y fundamentada.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo del consumo de antiinfecciosos en el Hospital General de Segovia durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2002 y Diciembre 2004, ambos inclusive. A partir del sistema informático de gestión Pharmasyst®, del Servicio de Farmacia se obtuvieron listados de consumo de medicamentos del "grupo J" (clasificación OMS) por especialidad y listados de consumo desglosado por Servicio Clínico así como por consumos totales, trasladando los datos a hoja de cálculo Excel v. XP (Microsoft Office®). Desestimamos el estudio de los subgrupos J06 y J07 correspondientes a las inmunoglobulinas y vacunas ya que excedían el propósito del presente estudio, así como la estreptomycin por emplearse de manera errática. Evaluamos particularmente los grupos terapéuticos pertenecientes a betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Los datos fueron tratados para disponer la información como principios activos en g, mg y UI consumidos totales de cada antiinfeccioso y poder calcular así el nº de DDDs (nº de dosis diarias definidas por 100 estancias-día para cada uno de ellos). Basamos nuestro trabajo en el cálculo de Dosis Diarias Definidas (DDD), para facilitar la comparación entre centros o áreas geográficas y conocer la evolución temporal del consumo. La DDD (Dosis Diaria Definida) fue establecida por la DURG (Drug Utilization Research Group) como la dosis media diaria de mantenimiento, cuando se usa rutinariamente en su principal indicación, por una vía de administración determinada y a veces con una concentración dada, expresándose en cantidad de principio activo. El cálculo de las DDD hospitalarias indica el número de

pacientes que se encuentran con ese tratamiento antibiótico por cada 100 estancias y día. Los valores de las DDDs para cada antiinfeccioso se calcularon a partir de las publicadas por el Nordic Council of Medicine 2000 (5). Para resolver el problema de todos aquellos principios activos para los que no estaban establecida la DDD, incluimos la dosis diaria publicada en trabajos similares, tomando como referencia los valores establecidos por el grupo de trabajo de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) y las DDD establecidas por el fabricante en ficha técnica. Los valores de cada DDD empleados quedan reflejados en la tabla 1. Para el cálculo de las DDD/100 estancias-día se utilizó la siguiente fórmula: el Nº DDD/100 estancias-día es igual al Consumo anual del fármaco (g) x 100 /DDD x nº estancias anuales. Se desestimó la utilización de DDP (Dosis Diaria Prescrita) porque existen diversos estudios publicados que demostraron que los resultados derivados de la utilización de esta unidad de medida infravaloraba la utilización de antiinfecciosos. (1,6) Las DDD son una unidad de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria recomendable o prescrita ya que éstas se deben basar en características individuales (edad, peso) y en consideraciones farmacocinéticas. Los datos de consumo expresados en número de DDDs sólo proporcionan una estimación aproximada y no una imagen exacta de su utilización real. Para las especialidades cuya composición estaba constituida por varios principios activos utilizamos como DDD, el número de unidades de dosificación (UD) requeridas para el tratamiento de 24h que aparecen recogidas en la Tabla 1.

Resultados

Alrededor de una veintena de principios activos fueron los más consumidos durante los tres periodos. En la Tabla 2 se representan los 23 principios activos más consumidos en función de los diferentes años. Estos antibióticos seleccionados constituyeron, en los tres años, casi el 88% del consumo total de antimicrobianos expresados en DDDs/100 estancias-día. Amoxicilina-clavulánico fué el fármaco más consumido. Tanto sus presentaciones orales como parenterales ocuparon los primeros puestos de la lista como se recoge en la Tabla 2. Se han destacado aquellos principios

TABLA 1

Relación de los distintos principios activos con su vía de administración (VA) y Dosis Diaria Definida (DDD)

Principio activo	VA	DDD	Principio activo	VA	DDD
Antivirales			Cefalosporinas 4ª generacion		
Adefovir	O	10	Cefepime	P	2000
Aciclovir	O	4000			
Aciclovir	P	4000	Fluoroquinolonas		
Atazanavir	O	300	Ciprofloxacino	P	500
Famciclovir	O	750	Ciprofloxacino	O	1000
Valganciclovir	O	3000	Levofloxacino	P	250
			Levofloxacino	O	250
Aminoglucosidos			Norfloxacino	O	800
Amikacina	P	1000			
Gentamicina	P	240	Lincosamidas		
Tobramicina	P	240	Clindamicina	P	1800
			Clindamicina	O	1200
Antifungicos			Lincomicina	O	1800
Anfotericina	P	35			
Caspofungina	P	50	Otros antibioticos		
Fluconazol	O	200	Colimicina	P	3*
Fluconazol	P	200	Flucitosina	P	3500
Itraconazol	O	200	Fosfocina	O	3000
Ketoconazol	O	200			
Voriconazol	O	400	Tetraciclinas		
			Doxiciclina	P	100
Macrolidos			Doxiciclina	O	100
Azitromicina	O	300	Oxitetraciclina	O	1000
Claritromicina	P	500			
Claritromicina	O	500	Carbapenem		
Eritromicina	P	1000	Ertapenem	P	1000
Eritromicina	O	1000	Imipenem/cilastatina	P	2000
Espiramicina	O	6*	Meropenem	P	2000
Roxitromicina	O	300			
			Antituberculosos		
Penicilinas			Isoniazida/rifampicina	O	2**
Amoxicilina	P	1000	Isoniazida/rifampicina/pirazinamida	O	4**
Amoxicilina	O	1000	Isoniazida	O	300
Amoxicilina-clavulanico	P	1000	Etambutol	O	1200
Amoxicilina-clavulanico	O	1000	Pirazinamida	O	1500
Ampicilina	P	2000	Rifampicina	P	600
Ampicilina	O	2000	Rifampicina	O	600
			Estreptomocina	P	1000
Fenoximetilpenicilina	O	1000			
Bencilpenicilina benzatina	P	1**	Oxazolidinonas		
Bencilpenicilina	P	12*	Linezolid	P	600
			Linezolid	O	600
Cloxacilina	P	2000			
Cloxacilina	O	2000	Imidazoles		
			Metronidazol	P	1500
Piperacilina/tazobactam	P	14000	Metronidazol	O	2000
Piperacilina	P	14000			
			Sulfamidas - trimetoprim		
Monobactamas			Sulfadiazina	O	600
Aztreonam	P	4000	Sulfametoxazol-trimetoprim 800/160	P	2**
			Sulfametoxazol-trimetoprim 400/80	O	2**
Cefalosporinas 1ª generacion			Trimetoprim	O	400

* UD (Unidades de dosificación); ** MILL UD (Millones de unidades); O Oral; P Parenteral

TABLA 1

Relación de los distintos principios activos con su vía de administración (VA) y Dosis Diaria Definida (DDD) (cont.)

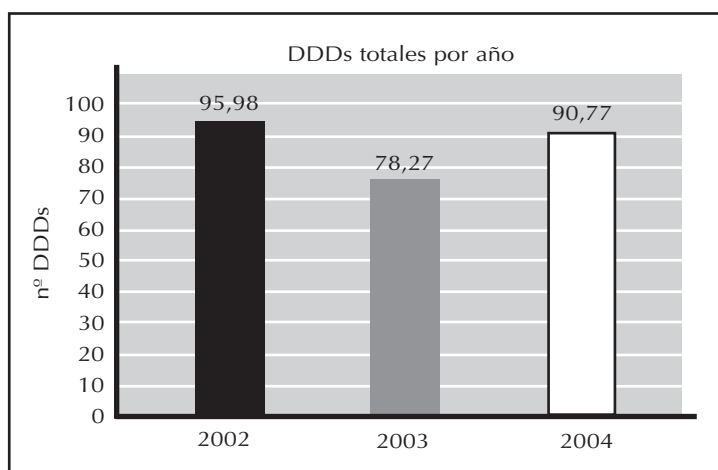
Principio activo	VA	DDD	Principio activo	VA	DDD
Cefadroxilo	O	2000	Glucopéptidos Teicoplanina Vancomicina	P P	400 2000
Cefalexina	O	2000			
Cefazolina	P	3000			
Cefalosporinas 2ª generación			Otros Quinupristina/dalfopristina Dapsona Espiramicina/metronidazol 750000/125 mg	P O O	3** 50 4**
Cefprozilo	O	500			
Cefoxitina	P	6000			
Cefalosporinas 3ª generación					
Cefazidima	P	4000			
Ceftriaxona	P	2000			
Cefuroxima	P	4000			
Cefotaxima	P	4000			
Cefuroxima-axetilo	O	1000			
Cefixima	O	400			

* UD (Unidades de dosificación); ** MILL UD (Millones de unidades); O Oral; P Parenteral

activos con un ratio 2003/2002 y ratio 2004/2003 mayor de 1,5 (aumento superior al 50%) Entre ellos cabe reseñar Clindamicina, Vancomicina, Tobramicina, combinación Sulfametoxazol/Trimetoprim y Claritromicina con un consumo descendente en los tres periodos. Por otro lado Vancomicina y Claritromicina presentan ratio de 0,7 y 0,8, con un consumo ascendente, respectivamente, al enfrentar el consumo 2004 y 2003. De los grupos terapéuticos de mayor consumo el primer puesto lo ocuparon los Betalactámicos que supusieron el 57%, 59% y 65% de las DDDs/ 100 estancias-día totales en los tres años. La mayor aportación se efectuó por parte de las penicilinas en todos los casos, siendo el porcentaje de consumo de éstas de 73%, 71% y 76% del total de Betalactámicos, hecho representado en la Figura 3. Fluoroquinolonas representaron un grupo destacado constituyendo aproximadamente un 17% del consumo total en los tres años con 15,75, 13,42 y 14,31 número de DDDs/ estancias-día. Los Aminoglucósidos y Macrólidos ocuparon los puestos siguientes. A continuación exponemos los resultados de nuestro estudio por grupo terapéutico:

FIGURA 1

Representación del consumo de antimicrobianos en número de Dosis Diaria Definida por 100 estancias y día



Cefalosporinas: Dentro de este grupo destacó la prescripción de Cefalosporinas de 3ª generación que levemente fué desplazada por las Cefalosporinas de 4ª generación. Las Cefalosporinas de 3ª generación supusieron el 70% del total de DDDs de Cefalosporinas consumidas en el año 2002, 73% del año 2003 y 71% del año 2004. Las Cefalosporinas de 1ª Generación mantuvie-

TABLA 2

Relación de los principios activos de mayor consumo en orden decreciente de DDD/100 E-d (Dosis Diaria Definida por 100 estancias-día) para los años 2002, 2003 y 2004

2002		2003		2004	
PRINCIPIO ACTIVO	DDD/100 E-d	PRINCIPIO ACTIVO	DDD/100 E-d	PRINCIPIO ACTIVO	DDD/100 E-d
Amoxicilina-clavulanico (O)	16,25	Amoxicilina-clavulanico (O)	13,69	Amoxicilina-clavulánico (P)	19,17
Amoxicilina (O)	9,87	Amoxicilina (O)	8,07	Amoxicilina-clavulanico (O)	12,87
Amoxicilina-clavulánico (P)	8,04	Amoxicilina-clavulánico (P)	6,49	Amoxicilina (O)	7,24
Levofloxacin (P)	4,51	Imipenem/Cilastatina (P)	4,13	Levofloxacin (P)	4,47
Levofloxacin (O)	4,49	Levofloxacin (P)	3,87	Cefotaxima (P)	4,14
Imipenem/Cilastatina (P)	4,27	Cefotaxima (P)	3,76	Imipenem/Cilastatina (P)	4,12
Cefotaxima (P)	4,05	Levofloxacin (O)	3,62	Levofloxacin (O)	3,87
Ciprofloxacino (O)	3,25	Ciprofloxacino (O)	3,01	Ciprofloxacino (O)	3,20
Clindamicina (P)	3,07	Ciprofloxacino (P)	2,37	Cefazolina (P)	2,21
Gentamicina (P)	2,65	Cefazolina (P)	1,80	Ciprofloxacino (P)	2,17
Ciprofloxacino (P)	2,57	Gentamicina (P)	1,77	Gentamicina (P)	1,74
Ampicilina (P)	2,46	Ampicilina (P)	1,69	Ampicilina (P)	1,67
Sulfametoxazol/ Trimetoprim (O)	2,44	Eritromicina (O)	1,68	Metronidazol (P)	1,62
Cloxacilina (P)	2,32	Clindamicina (P)	1,63	Eritromicina (O)	1,53
Cefazolina (P)	2,08	Metronidazol (P)	1,63	Cloxacilina (P)	1,48
Tobramicina (P)	2,00	Cloxacilina (P)	1,48	Sulfametoxazol/ Trimetoprim (O)	
Trimetoprim (O)	1,31	Teicoplanina (P)	1,25	Cefepime (P)	1,17
Eritromicina (P)	1,97	Tobramicina (P)	1,21	Cefuroxima-axetilo (O)	1,08
Vancomicina (P)	1,68	Cefepime (P)	1,10	Vancomicina (P)	0,99
Claritromicina (O)	1,57	Cefuroxima-axetilo (O)	1,01	Piperacilina/Tazobactam (P)	0,97
Ceftazidima (P)	1,30	Sulfametoxazol/ Clindamicina (P)	0,86		
Metronidazol (P)	1,21	Doxiciclina (O)	0,94	Claritromicina (O)	0,86
Trimetoprim (O)	0,97	Piperacilina/Tazobactam (P)	0,82	Tobramicina (P)	0,79
Cefuroxima-axetilo (O)	1,17				
Colimicina (P)	1,16				
TOTAL	95,97	TOTAL	78,27	TOTAL	90,77

(O) Administración oral (P) Administración parenteral

ron un consumo constante alcanzando en todo el periodo un consumo del 20%. Las Cefalosporinas de 4ª generación alcanzaron el 10% durante los dos últimos años estudiados marcando un aumento considerable respecto al año 2002. Cabe destacar la reducida presencia en la prescripción de Cefalosporinas de 2ª generación, esta circunstancia se ilustra en la Figura 4. Las Cefalosporinas más utilizadas fueron la Cefotaxima (40% de las DDDs/100 estancias-día de las Cefalosporinas totales) seguido de la Cefazolina (20% de las DDDs/100 ED) de 1ª Generación. Otras Cefalosporinas de 3ª generación de amplia utilización en el hospital fueron la Cefuroxima (12%)

y Ceftazidima (13%). La Ceftazidima sufrió en el último año un descenso en su consumo, curiosamente coincidiendo con el aumento de prescripción de la cefalosporina de 4ª Generación incluida en la Guía Farmacoterapéutica del centro. En nuestro medio la Ceftriaxona mostró un consumo errático.

Penicilinas: La Figura 5 muestra un consumo muy importante de Amoxicilina-clavulánico frente a un consumo cada vez menor tanto de Amoxicilina sola como de Ampicilina. La Piperacilina/Tazobactam mantuvo unos niveles de consumo reducidos, en parte relacionados con los problemas de abastecimiento sufridos en el periodo

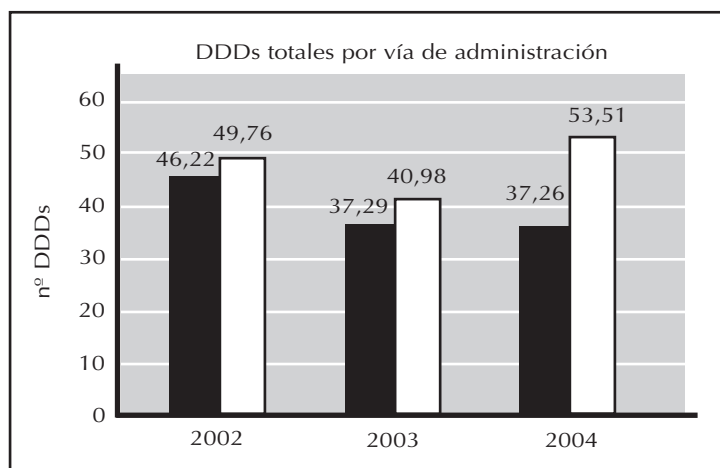
a estudio. El consumo de Cloxacilina fué constante a lo largo del tiempo y el de Benzilpenicilinas fué reducido, con un valor que oscila por debajo de las 0,53 DDDs/100 estancias-día.

Fluoroquinolonas: En el hospital se disponían de tres representantes de este grupo: Norfloxacin, Ciprofloxacino y Levofloxacin. El consumo de los tres principios activos se mantuvo constante durante estos tres años. A pesar de que el Norfloxacin se comercializó hace muchos años por el mercado farmacéutico y posteriormente aparecieron nuevas Quinolonas, su puesto ha parecido perpetuarse para el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas. El Levofloxacin fue de introducción relativamente reciente en el Hospital (5-6 años) sin embargo, no pareció desplazar al Ciprofloxacino según muestran los datos de consumo expuestos en la Figura 6.

Aminoglucósidos: Tres fueron los aminoglucósidos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital: Tobramicina, Gentamicina y Amikacina. Los más utilizados fueron la Tobramicina y la Gentamicina, tal y como se documenta en la Figura 7. El consumo mostró un descenso para la Tobramicina y aumento para la Gentamicina, este dato ha sido avalado por estudios publicados, a pesar de que la Tobramicina presenta un perfil toxicológico más favorable. A nivel general el consumo de este grupo siguió una tendencia decreciente durante los tres años de estudio, circunstancia que se recoge en la Figura 3. Respecto al consumo por Servicios Clínicos, durante el año 2002 el servicio que presentó un consumo mayor de DDDs/100 estancias-día fue Hematología con un valor de 185,02, dos veces el valor de DDDs/100 estancias-día establecidas para el Hospital durante ese mismo año. Es clara la relación con el tipo de pacientes que fueron subsidiarios de este servicio y la cobertura antibiótica que debieron recibir en determinadas ocasiones. Hematología fué seguido por el Servicio de Medicina Intensiva con 134,11 DDDs/100 estancias-día. Este valor supuso el 139% respecto al número de DDDs/ 100 estancias-día totales. Le siguió Medicina Interna con un consumo de 63,48 DDDs/100 estancias-día. En el año 2003 Hematología y UVI continuaron mostrando un consu-

FIGURA 2

Análisis del consumo en número de Dosis Diaria Definida por 100 estancias y día



mo muy superior a la media del hospital establecida para cada año.

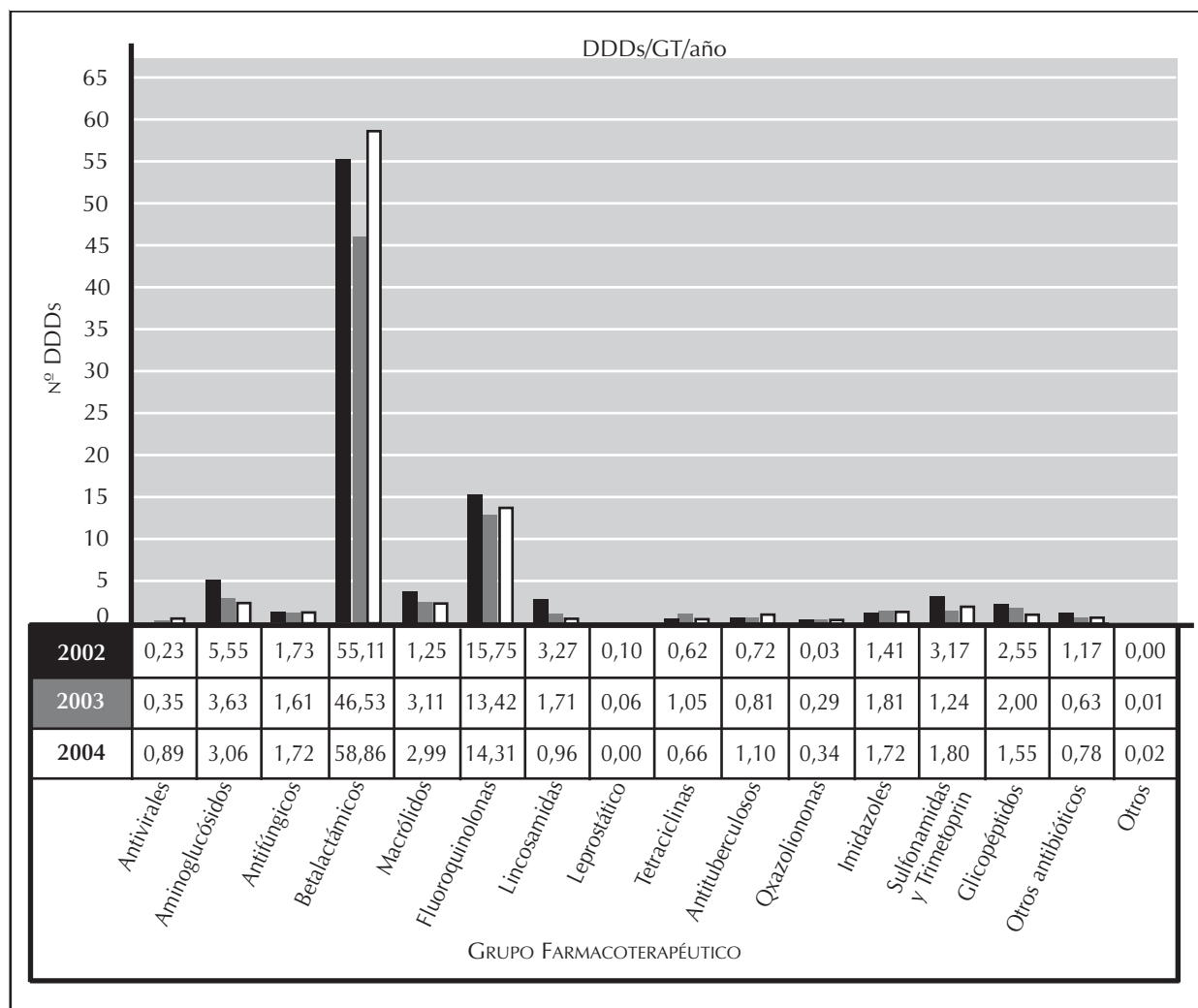
Hematología: Como se ha comentado previamente fué el servicio de mayor consumo de DDDs/100 estancias-día de las unidades a estudio durante los tres años. Los grupos más consumidos fueron los Betalactámicos al igual que en el resto de servicios. Dentro de esta unidad y durante los tres años de seguimiento destacó un aumento en el consumo de Antifúngicos y Fluoroquinolonas y en segundo lugar Aminoglucósidos, Glicopéptidos, antituberculosos y antivirales (figura 8). Las Fluoroquinolonas parecieron seguir una pronunciada línea descendente de consumo mientras que las Cefalosporinas vieron aumentada su prescripción. Las penicilinas también tendieron a una menor prescripción frente a los Carbapenems que cada año a estudio vieron incrementadas sus cifras de consumo. Fué llamativo el consumo de Cefalosporinas de 4ª generación, cuyo único representante incluido en la Guía Farmacoterapéutica del hospital fué el Cefepime. Esta Cefalosporina se utilizó en protocolos para el manejo de la neutropenia febril. Cabe destacar el descenso en la utilización de Cefalosporinas de otros grupos.

Discusión

El número de antiinfectivos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro Hospital, un

FIGURA 3

Representa el número de Dosis Diaria Definida por 100 estancias y día desglosadas por subgrupo terapéutico de antimicrobianos y su evolución en los tres años a estudio



total de 48 principios activos, fué similar a los estudiados en el trabajo de Caméan Fernández M et al (9) que presentaban un intervalo entre 30 y 52 antibióticos en los hospitales incluidos en su serie. El consumo global osciló entre 95,97 DDDs/100 estancias-día en 2002 y 90,77 DDDs/100 estancias-día en 2004. Tales valores pudieron verse sobreestimados al menos por dos razones. De una parte porque los consumos globales incluyeron servicios que no generaban estancias (urgencias, hospital de día oncológico, pacientes ambulatorios,...etc) y estos servicios deberían ser excluidos. Una parte importante del consumo de

antiinfectivos se debieron a estas unidades clínicas que no eran de hospitalización como Urgencias, Hospital de Día, Diálisis, Consultas Externas, Distritos de Atención Primaria, etc. Este apartado puede adoptar una magnitud diferente en cada hospital. Sin embargo, actualmente la unidad de comparación más útil es el número de DDDs/100 estancias-día tal y como se expone en el trabajo de Cobos García FJ et al(6). Por otra parte puede ser que para algunos fármacos las DDDs no coincidieran con las dosis utilizadas habitualmente en el hospital, ya que este parámetro se definió para evaluar los consumos a

nivel hospitalario y las dosis en este ámbito son superiores a las empleadas en la comunidad. Respecto a la serie elaborada por Martínez Sanz H et al(2) el consumo global expresado en DDDs/ 100 estancias -día fue muy aproximado a nuestros valores. En el trabajo referido, el seguimiento se realizó a lo largo de tres años 1997, 1998 y 1999, presentando respectivamente un número de DDDs/ 100 estancias -día de 97,45; 90,06 y 93,17. En contra de los resultados expuestos en nuestro trabajo, el estudio de Aparici Bolufer JV et al (4) del Hospital de Monforte de Lemos, mostró una tendencia descendente respecto al consumo de antimicrobianos. Es posible que el descenso en el consumo en el año 2003 que expresamos en nuestros resultados pudiera ser justificado por el reducido número de complicaciones infecciosas secundarias a la epidemia anual de gripe que se produjo en este periodo ya que ésta se demoró. Este es un hecho importante por las características de la población segoviana que incluye un alto porcentaje de personas mayores a los 65 años en los que las consecuencias de esta epidemia son más graves y en gran número de casos requieren hospitalización y tratamiento antibiótico. Este hecho se hizo constar en muchos trabajos como el de Pastor García E et al (16) al analizar el consumo de antimicrobianos en áreas próximas a la nuestra. El consumo de antimicrobianos en nuestro trabajo fue ligeramente superior para los utilizados vía parenteral frente a los utilizados vía oral. Las causas pudieron deberse tanto al fracaso en la terapia secuencial (El paso de vía parenteral a vía oral conlleva una mejora en la calidad de vida del paciente, disminuye las complicaciones, los costes y disminuye también los días de hospitalización) como a una reducción en la estancia hospitalaria (los días de hospitalización media han disminuido de manera que en los ingresos se observa fundamentalmente un tratamiento agudo con administración de fármacos vía parenteral produciéndose el alta poco después

FIGURA 4
Distribución en el consumo de Cefalosporinas en función del subgrupo de generación al que pertenecen y su evolución por año

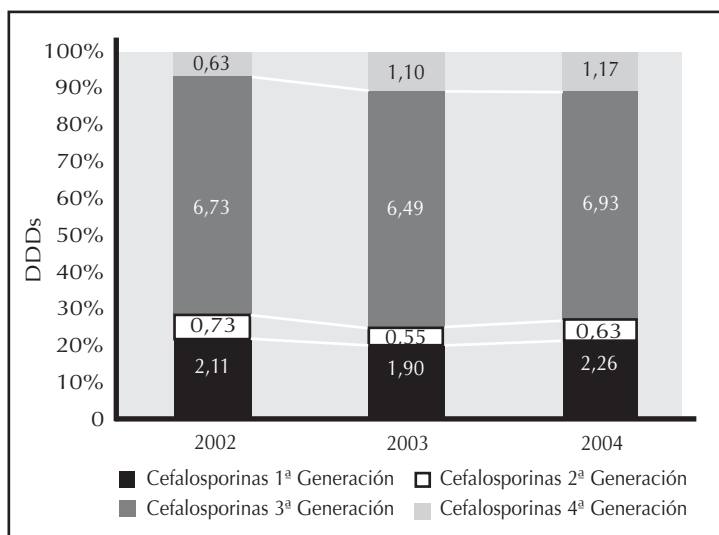
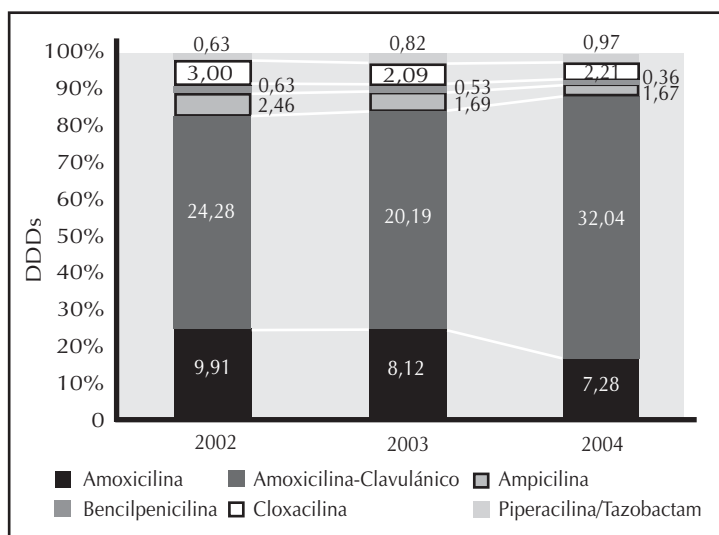


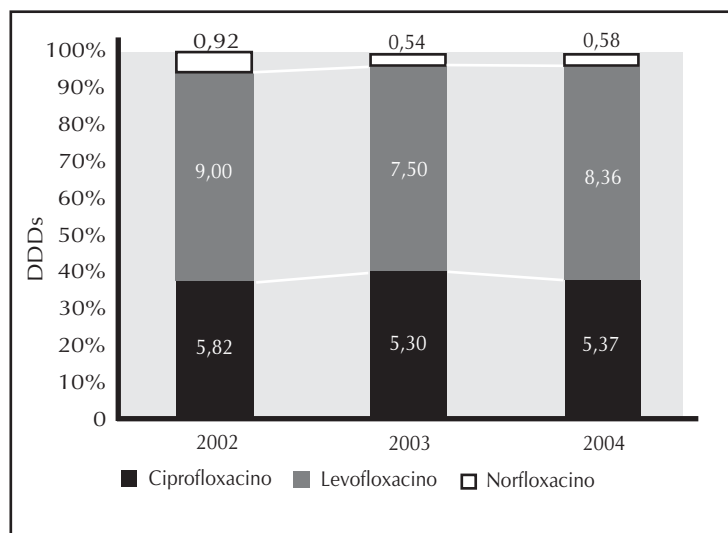
FIGURA 5
Distribución del consumo de penicilinas para cada año a estudio, expresado en porcentaje y número de DDD por 100 estancias y día totales



del inicio del tratamiento vía oral). De manera similar a nuestros resultados, el consumo de antiinfecciosos analizado en función de la vía de administración mostraron en el trabajo de Martínez Sanz H et al (2) ser mayor para aquellos fármacos administrados vía parenteral frente a la vía oral. Se pudo observar cómo determinados servicios tenían un consumo (expresados en número

FIGURA 6

Distribución del consumo de las 3 quinolonas incluidas en la Guía Farmacoterapéutica para cada 2 años, expresado en porcentaje y número de DDD por 100 estancias y día totales



de DDDs/ 100 estancias -día) elevado. Dos de ellos destacaron sobre el resto, Hematología y Medicina Intensiva. Un estudio de With K et al (21) sobre el consumo en distintos hospitales alemanes registró una mayor prescripción del grupo terapéutico "J" en ambas unidades respecto al resto de los servicios, 146 DDDs/100 estancias-día en Medicina Intensiva y 110,8 DDDs/100 estancias-día en Hematología, cifras ligeramente inferiores a las alcanzadas por el servicio de Hematología y Medicina Intensiva de nuestra serie. El rango de valores de ambos estudios es aproximado y podría reflejar que el tipo de decisiones clínicas tomadas por nuestros médicos sigue la tendencia de prescripción reconocida actualmente a nivel internacional. Aparici Bolufer JV et al(4) encontraron en los resultados de su estudio un consumo elevado en el servicio de Hematología debido a la Terapia combinada con la que se trataba a los pacientes, hecho que pudimos constatar en nuestro medio y por tanto, en los resultados de nuestro trabajo. 23 principios activos representaron el consumo de aproximadamente el 80% del total del consumo de los antiinfecciosos. Muchos son los estudios que apoyan que han apoyado que el consumo de antimicrobianos está representado por un pequeño conjunto de antimicrobianos con elevado consu-

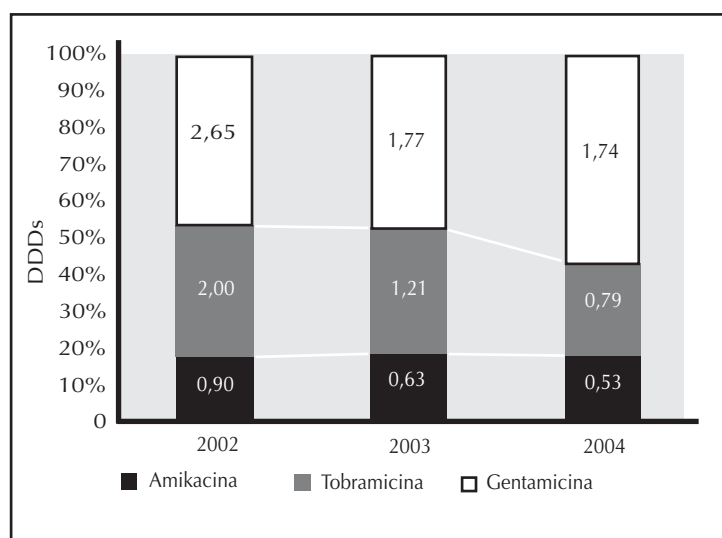
mo, como la serie de Kitzes-Cohen R et al (22) En este trabajo los tres grupos de mayor consumo fueron Penicilinas de amplio espectro, Cefalosporinas y Quinolonas. Comparados con otras series como las de Martínez Sanz H et al (2) coincidieron Amoxicilina- Clavulánico en sus formas parenteral y oral, Ciprofloxacino y Clindamicina. De igual manera Cobos García FJ et al (6) comunicaron en su serie Amoxicilina-clavulánico como principio activo de mayor consumo y reiterándose este hecho en el trabajo de Caméan Fernández M et al (9). Respecto al consumo por principio activo cabe destacar también como protagonista la amplia utilización de Amoxicilina-Clavulánico lo que puede hacer sospechar un uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro. En otras series ha destacado el consumo de las Cefalosporinas de 3ª Generación frente a las otras generaciones (Martínez

Sanz H et al (2)), en las que Ceftriaxona fue la más utilizada y Cefotaxima aumentó su consumo, en nuestro Hospital la Ceftriaxona tenía uso restringido a las infecciones por *N. gonorrhoeae* y tratamientos de neonatos en los que la administración intravenosa de antibióticos era problemática requiriéndose la vía intramuscular, por todo ello el consumo de Ceftriaxona no es destacable frente al resto de Cefalosporinas. El Cefepime, Cefalosporina de 4ª generación alcanzó en los tres años posteriores a su introducción, un puesto destacado entre los antimicrobianos más prescritos, con las consecuencias de salud y económicas que de ello se deriva. Cabe señalar que más del 80% de las prescripciones correspondieron a Betalactámicos y Fluoroquinolonas en nuestra serie. El trabajo de Caméan Fernández M et al (9) mostró por otro lado, un elevado consumo de Cefalosporinas de 2ª generación. Esta serie hizo referencia a un estudio llevado a cabo en 1996 y el perfil de prescripción ha variado desde entonces, por la comercialización de nuevos agentes terapéuticos así como por la aparición de resistencias bacterianas. Al igual que en el trabajo de Martínez Sanz H et al(2) el consumo de Amoxicilina se vió desplazado por un aumento en la prescripción de Amoxicilina asociada a inhibidores de

betalactamasas, este hecho se reiteró en el trabajo de Aparici Bolufer JV et al (4) En este estudio los datos parecían mostrar una sustitución de penicilinas de amplio espectro por Amoxicilina-Clavulánico con un consumo total de hasta el 70% respecto al conjunto de Penicilinas más inhibidor de Betalactamasas, Cefalosporinas y Quinolonas de una manera similar a nuestro trabajo. La Cloxacilina mostró un consumo homogéneo. Este hecho pudo ser debido en parte a que se trataba de un antiinfeccioso con indicación concreta circunscrita a procesos infecciosos cutáneos, no asociados a las dificultades diagnósticas de otras infecciones y en parte a la ausencia de presión comercial, lo que conlleva un uso más racional y científico de este antimicrobiano (16). En nuestro medio el consumo de Ciprofloxacino es similar al de Levofloxacino sin objetivarse desplazamiento del primero por el segundo. Esto pudo deberse a que el Levofloxacino se pautó de manera homogénea para tratar la Neumonía adquirida en la Comunidad indicación que el Ciprofloxacino no posee. Aparici Bolufer JV et al (4) en su estudio, no registraron tampoco sustitución de Ciprofloxacino por Levofloxacino. De los Aminoglucósidos, la Gentamicina fue la más consumida en el estudio de Martínez Sanz H et al (2), hecho que también se pudo documentar en nuestra serie. Entre los grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo a nivel estatal que se publicaron en Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud de 2002 (20). Los Macrólidos destacaron como subgrupo de antiinfecciosos más prescritos seguidos de las Cefalosporinas y Quinolonas y otros grupos como las sulfamidas. Esto da idea de que el consumo a nivel hospitalario no puede compararse al consumo nacional. El perfil de prescripción hospitalaria varió mucho del que se realizó a nivel de la asistencia en atención primaria debido a las distintas situaciones clínicas. Todo ello no hace más que ratificar la importancia de los EUM a nivel hospitalario para que pueda conocerse los perfiles de prescripción de manera actualizada. Nuestro estudio representa hasta donde conocemos la primera aproximación

FIGURA 7

Distribución del consumo de aminoglucósidos desglosado en los 3 principios activos utilizados en el hospital, expresado en porcentaje y número de DDD por 100 estancias y día respecto al consumo total de cada año



publicada, a la descripción del consumo de antibióticos en la provincia de Segovia. La relevancia de este hecho puede ser doble, por un lado nos permitió conocer la dinámica del Servicio de Farmacia a Nivel Asistencial, y por otro lado, dirigir estrategias de intervención y formación; estableciendo relación con los Servicios de mayor prescripción para permitir un inicio de acciones tendentes a optimizarla. Es de esperar que la realización de estudios periódicos de consumo antibiótico conciencie a los profesionales sanitarios sobre el compromiso para un correcto uso de los mismos.

Bibliografía

1. Díaz Paradela M, Diaz Mantis Rafael, Bravo Diaz Luis, Marhuenda Requena E. Estudios de Utilización de Medicamentos: Revisión. Pharm Care Esp 2000; 2; 3-7
2. Martínez Sanz H, Cautelar Melchor E, Catalá Pizarro RM, Cobos García FJ, Sacristán de Lama MP, Sora Ortega M. Utilización de Antiinfecciosos en los Hospitales Españoles: Evolución 1997-1999. Farmacia Hospitalaria 2001; 25 : 15-25

3. Memoria anual de la Gerencia de Salud de Área de Segovia 2005. Datos de población y cobertura sanitaria.
4. Aparici Bolufer JV, Taboada Montero C. Estudio de Utilización de Antibióticos de un Hospital Comarcal. Años 1998-2002. *Farm Hosp*, 2004; 28 : 410-418
5. www.sefh.es/EUM/DDD2000.htm
6. Cobos García FJ, Caméan Fernández M, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ, Tarín Remohí MJ, Muñoz Muñoz N, Blanquero Bravo R. Utilización de Antimicrobianos en los Hospitales Públicos de Andalucía: 1995-1996. *Farm Hosp*, 1997; 21 272-282
7. Eiros Bouza JM, Bachiller Luque MR. Farmacoeconomía: Criterios de Calidad en Consumo y Prescripción de Antimicrobianos. *For-Hos* 2003; 6 :30-40
8. García-Sabina A, Varela Otero J, Alonso-García P, López-Rodríguez I, Seoane-Yañez M, Pérez-Casart MC, Villanueva-Morgade ML, Calvo-Beato MD. Eficacia de la Evaluación Crítica Diaria de las Prescripciones de Antibióticos Restringidos. *Farm Hosp*. 1998; 22: 306-312
9. Caméan Fernandez M, Guerrero Aznar MD, Cobos Garcia FJ, Santos Ramos B, Bautista Paloma J, Del Prado Llergo JR, Bartolomé Mateo E. Utilización de Antiinfecciosos en los Hospitales del Servicio Andaluz de Salud (SAS) En 1994. *Farm Hosp*, 1996;20; 365-373.
10. Garcia Iniesta A. Estudios de Utilización de Medicamentos: revisión sobre la Experiencia Española. *Pharmaklink* 1988; 2: 133-148
11. García Iñesta A. Estudios de Utilización de Medicamentos en España y Análisis de la Situación Farmacoterapéutica. Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social 1988 :17-48
12. Hermosilla Nájera L, Canut Blasco A, Ulibarrrena Sanz M, Abásolo Osinaga E, Abecia Inchaurregui C. Evolución de la Utilización de Antimicrobianos durante los Años 1996-2000 en un Hospital General. Estudio pormenorizado de la UCI. *Farm Hosp* 2003; 27: 31-37
13. Blanco Gonzalez MI, García López JA, Damas Fernández M, Cerezo Galán A. Perfil Farmacoterapéutico en pacientes ingresados en la Unidad de Infecciosos del Hospital Universitario de Granada. *Farm Hosp* 1996; 20: 314-318
14. Hartmann B, Junger A, MBA (FIT), Brammen D, Röhring R, Klasen J, Quinzio L, Matthias Benson, Hempelmann G. Review Of Antibiotic Drug Use In A Surgical UCI. Management With A Patient Data Management System For Additional Outcome Analysis In Patients Staying More Than 24 Hours. *Clinical Therapeutics* 2004, 26: 915-924
15. Kweekel D, Le Cessie S, Guchelaar H, Vermeij P, Van den Broek P, Twiss I. Outcomes Of An Antimicrobial Control Program In A Dutch Hospital. *Am J Health-Syst Pharm* 2004, 61: 1702-1706
16. Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis de la Variabilidad Geográfica del Consumo de Antibióticos de Uso Sistémico en la Provincia de Valladolid. *Medicina General* 2002; 45:473-480
17. Morano Amado LE, Martínez Vazquez MJ, Castro Nuñez I, Villanueva Otero C, Trinidad Lopez C, Vazquez Alvarez O. Estudio de Utilización de Vancomicina en un Hospital General según Criterios DUE (Evaluación Del Uso De Medicamentos). *Farm Hosp*, 1994; 18: 83-87
18. Grupo Andaluz para la realización de Estudios de Utilización de Medicamentos (GAUME). Utilización de Fármacos Antiulcerosos en los Hospitales Públicos de la Comunidad Autónoma de Andalucía. *Farm Hosp* 1995; 19: 65-73
19. Wood Wood MA. Estudios de Utilización de Medicamentos: Programas Prácticos: 27-37
20. Grupos Terapéuticos y Principios Activos de Mayor Consumo en el Sistema Nacional de Salud Durante 2002. *Información Terapéutica Del Sistema Nacional De Salud* 2004, 28 :50-55
21. With K, Bergner J, Buhner R, Dorje F, Gonnemann C, Haber M et al. Antibiotic use in German University hospitals 1998-2000 (Project INTERUNI-II) *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 213-218
22. Kitzes-Cohen R, Koos D, Levy M. Patterns of systemic antibiotic use in a tertiary hospital in Israel in the years 1998-2000. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004, 42: 246-252
23. Muller-Pebody B, Muscta M, Pelle B, Klein BM, Brandt CT, Monnet DL. Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001. *J Antimicrob Chemother* 2004, 54: 1122-1126.

Disulfiram inyectable de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia alcohólica: evaluación de su eficacia, efectividad y seguridad

Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:49-53

ELIZONDO ARMENDARIZ JJ*, PÉREZ ESLAVA V**

*Adjunto en Farmacia Hospitalaria

**ATS-DUE

Sección de Farmacia y Dietética. Clínica de Rehabilitación de Salud Mental. Pamplona (España)

Resumen

Introducción: Disulfiram es un fármaco que ha sido empleado en el tratamiento de la dependencia al alcohol durante más de 50 años. En España sólo se encuentra disponible en la actualidad, como especialidad farmacéutica registrada y comercializada, la presentación en forma de comprimidos de 250 mg. Además, se puede obtener del fabricante la emulsión para inyección intramuscular como fórmula magistral.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la fuente secundaria de información PubMed, con el fin de identificar artículos que citaran el uso de disulfiram por vía inyectable y en formas farmacéuticas de liberación prolongada.

Resultados y conclusiones: Los ensayos clínicos controlados realizados con disulfiram han mostrado conclusiones ambiguas acerca de su eficacia. En el caso de la emulsión para inyección intramuscular, parece poco probable que se produzca una reacción significativa ante el desafío con alcohol, aunque su valor como placebo debería ser tenido en cuenta. El uso de disulfiram parece seguro, aunque se debe vigilar la posible aparición de algunas reacciones adversas graves (hepatotoxicidad y alteraciones neuropsiquiátricas).

Palabras clave: Disulfiram, Depot, Liberación prolongada, Dependencia alcohólica.

Correspondencia:

Dr. J.J. Elizondo Armendáriz
Sección de Farmacia y Dietética.
Clínica de Rehabilitación de Salud Mental.
Avenida de Villava 53
31015 Pamplona (España)
e-mail: jelizona@cfnavarra.es

Extended-release injectable Disulfiram for the treatment of alcoholic dependence: evaluation of its efficacy, effectiveness and safety

Summary

Introduction: Disulfiram is a drug that has been used in the treatment of the alcohol dependence for more than 50 years. In Spain only is available at the present time, like registered and commercialized pharmaceutical speciality, 250 mg tablet form. In addition, it can be obtained from the manufacturer the emulsion for intramuscular injection like skillful formula.

Material and methods: A bibliographical search was made in the secondary source of PubMed information, with the purpose of identifying articles that mentioned the use of disulfiram by injectable route and in pharmaceutical forms of prolonged liberation.

Results and conclusions: The made controlled clinical trials with disulfiram have shown ambiguous conclusions about their effectiveness. In the case of the emulsion for intramuscular injection, it seems probable rare that a significant reaction takes place after the challenge with alcohol, although its value as placebo would have to be considered. The use of disulfiram seems safe, although the possible appearance of some serious adverse reactions is due to watch (neuropsychiatrial alterations and hepatotoxicity).

Key Words: Disulfiram, Depot, Prolonged liberation, Alcoholic dependence.

Introducción

Disulfiram es un fármaco que ha sido empleado en el tratamiento de la dependencia al alcohol durante más de 50 años.

Es un fármaco inhibidor de la aldehído deshidrogenasa, que actúa incrementando los niveles de acetaldehído en el organismo tras el consumo de alcohol. Este incremento de niveles de acetaldehído produce una variedad de efectos fisiológicos, que incluyen entre otros náuseas, vómitos, hipotensión, enrojecimiento facial, taquicardia y sudoración profusa; de esta manera disulfiram produce una experiencia desagradable cuando el alcohol es consumido, y una aversión psicológica que previene el consumo del mismo (1).

A la hora de seleccionar los pacientes candidatos a ser tratados con este aversivo alcohólico, deben tenerse en cuenta una serie de

características que van a influir en los resultados obtenidos con el tratamiento (2).

Los buenos resultados del tratamiento están asociados a:

- Características del paciente:
 - Paciente mayor de 40 años
 - Larga historia de dependencia alcohólica
 - Tendencia a la recaída
 - Paciente motivado
 - Entorno social estable (casado, con hogar, con trabajo, etc.)
 - Estado cognitivo intacto
 - Ausencia de depresión
 - Personalidad compulsiva
- Características del programa de deshabituación:
 - Clínica bien establecida
 - Asistencia regular a revisión

- Supervisión y monitorización del tratamiento

Disulfiram, a lo largo del tiempo, ha sido empleado por diferentes vías de administración y en distintas formas farmacéuticas (según se recoge en la literatura revisada), y entre las mismas se encuentran:

- Comprimidos para vía oral
- Emulsión para inyección intramuscular
- Comprimidos para implante subcutáneo (reservorio)
- Suspensión de "micropellets" para inyección subcutánea
- Placebo para inyección intramuscular

En España sólo se encuentra disponible en la actualidad, como especialidad farmacéutica registrada y comercializada, la presentación en forma de comprimidos de 250 mg (Antabus).

Además, se puede obtener del fabricante la emulsión para inyección intramuscular (Disulfiram 100 mg/ml vial 5ml) como fórmula magistral.

Los comprimidos para implante subcutáneo (Esperal), que antiguamente se adquirían como Medicamento Extranjero, han dejado de estar disponibles en la actualidad.

Material y método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la fuente secundaria de información PubMed, editada por la National Library of Medicine (NLM) americana, con el fin de identificar artículos que citaran el uso de disulfiram por vía inyectable y en formas farmacéuticas de liberación prolongada. Se utilizaron también para la presente revisión algunos referencias bibliográficas citadas en los artículos encontrados.

Como estrategia de búsqueda se emplearon los siguientes términos: {disulfiram OR disulfiramo} AND depot, {disulfiram OR disulfiramo} AND prolonged, {disulfiram OR disulfiramo} AND inyectable, {disulfiram OR disulfiramo} AND intramuscular

Resultados

a) Eficacia y Efectividad de disulfiram

Algunas revisiones recientes (1,3) han puesto de manifiesto una modesta evidencia de la

efectividad de disulfiram, tanto por vía oral como en implantes subcutáneos, en los ensayos clínicos realizados.

Aunque disulfiram ha sido descrito, en estudios abiertos y en casos aislados, como un tratamiento efectivo para el tratamiento de la dependencia alcohólica, los ensayos clínicos controlados con placebo no han sido concluyentes. Además, y aunque la bibliografía disponible sobre la utilización del fármaco es bastante abundante, se constata que el número de ensayos clínicos controlados es bastante limitado.

Otros estudios, sin embargo, apuntan a que si hay un buen cumplimiento del tratamiento y una supervisión del mismo existe un incremento en el número de días de abstinencia al alcohol (4). Parece demostrado que el disulfiram es efectivo en la reducción de la cantidad de alcohol consumido o del número de días de consumo, pero no existen datos sobre la proporción de pacientes que consiguen mantenerse abstinentes (5).

Con el fin de mejorar el cumplimiento de los tratamientos fueron desarrolladas algunas formas de liberación prolongada ("depot") (6).

Las comprimidos para implante subcutáneo, actualmente no disponibles, no demostraron en los ensayos su biodisponibilidad ni provocar una reacción "disulfiram" tras administrar alcohol (7). No existen estudios que evidencien el tiempo que se mantienen en sangre niveles terapéuticos de disulfiram.

Algo similar ocurre con la emulsión para inyección intramuscular. Aunque esta formulación parece superior en eficacia a los implantes subcutáneos, algunos estudios (8,9) han puesto de manifiesto que parece poco probable que se produzca una reacción significativa ante el desafío con alcohol, aunque su valor como placebo disuasivo debería ser tenido en cuenta.

b) Seguridad de disulfiram

Los efectos adversos de disulfiram no deberían suponer un obstáculo a su uso, puesto que el mismo puede ser considerado como bastante seguro (4). Los ensayos clínicos controlados con placebo no han encontrado una mayor incidencia de efectos adversos, excepto para la somnolencia. En otros estudios (9) se ha esti-

mado que la frecuencia con que se dan reacciones adversas por disulfiram es de 1 por 200-2000 tratamientos/año.

No obstante, debido a la gravedad de algunas de las reacciones adversas (hepatotoxicidad, alteraciones neuropsiquiátricas e incluso desenlaces fatales), se recomienda realizar una supervisión en el uso del fármaco.

Los principales efectos adversos descritos con el uso de disulfiram han sido (2):

- Sedación, somnolencia
- Sabor metálico, mal aliento
- Dermatitis, "rash" cutáneo
- Molestias gastrointestinales
- Elevación en los niveles de colesterol
- Hipertensión, hipotensión ortostática
- Impotencia
- Ataxia, incoordinación motora
- Hepatotoxicidad
- Psicosis
- Depresión
- Malformaciones fetales (en embarazadas)
- Efectos sobre el sistema nervioso central: delirio, encefalopatía, hemorragia intracraneal, neuropatía periférica, neuritis óptica, convulsiones
- Muerte

El uso de la emulsión para inyección intramuscular suele producir dolor intenso en la zona de administración (7,8). Puede llegar a ocasionar también un cuadro febril acompañado de malestar general que puede ser tratado con paracetamol. Otras reacciones que se han observado son disnea, tos, prurito, hiperhidrosis o reacción anafiláctica.

Existen una serie de contraindicaciones absolutas para la utilización del fármaco (2):

- Historia previa de reacciones tóxicas psiquiátricas, neurológicas, hepáticas o cardiovasculares por el uso de disulfiram
- Historia previa de reacciones alérgicas por disulfiram
- Embarazo

Otras contraindicaciones relativas para el uso del fármaco son:

- Enfermedad isquémica cardiaca
- Arritmias crónicas
- Cardiomiopatías
- Insuficiencia hepática
- Trastornos mentales orgánicos severos
- Trastornos severos de la personalidad

- Psicosis
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia pulmonar severa
- Insuficiencia renal crónica
- Neuropatía periférica severa
- Trastornos adrenales y de la pituitaria
- Terapia anticonvulsivante y anticoagulante

Conclusiones

1. Antes de empezar un tratamiento con disulfiram, debe realizarse una correcta y rigurosa selección de los pacientes.

Asimismo, las revisiones regulares y una correcta supervisión del tratamiento, son factores que van a influir decisivamente en los resultados del mismo.

2. Las dos presentaciones del fármaco actualmente disponibles en España son:

- Antabus 250 mg comprimidos (vía oral)
- Disulfiram 100 mg/ml vial 5ml (vía intramuscular), elaborado como fórmula magistral.

3. Los ensayos clínicos controlados realizados con disulfiram han mostrado conclusiones ambiguas acerca de su eficacia. En el caso de la emulsión para inyección intramuscular, parece poco probable que se produzca una reacción significativa ante el desafío con alcohol, aunque su valor como placebo debería ser tenido en cuenta.

4. El uso de disulfiram parece seguro, aunque se debe vigilar la posible aparición de algunas reacciones adversas graves (hepatotoxicidad y alteraciones neuropsiquiátricas). El uso de la emulsión para inyección intramuscular suele producir dolor intenso en la zona de administración. Puede llegar a ocasionar también un cuadro febril acompañado de malestar general que puede ser tratado con paracetamol.

5. A la hora de utilizar disulfiram se debe valorar el balance efectividad-seguridad del tratamiento en el paciente.

Bibliografía

1. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence. JAMA 1999; 281: 1318-25
2. Banys P. The Clinical Use of Disulfiram (Antabuse): A Review. J Psychoactive Drugs

- 1988; 20: 243-261.
3. Alastair JJ, Wood MD. Drug Therapy for Alcohol Dependence. *N Engl J Med* 1999; 340: 1482-90
 4. Martín Centeno A, Rojano Capilla P. Tratamiento farmacológico de los problemas por el alcohol. *Medicina General* 2001; 31: 135-40
 5. Sáiz Martínez PA, González García-Portilla MP, Bobes García J. Abordaje terapéutico de los alcoholismos. *Trastornos adictivos* 2000; 2:183-93.
 6. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today. *Addiction* 2004 ; 99 : 21-27.
 7. Johnsen J, Morland J. Depot preparations of disulfiram: experimental and clinical results. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 27-30
 8. Carey-Smith KA, Joll TA, Nyoni VS, Irvine BL. Assessment of intramuscular emulsified disulfiram in alcoholics by estimation of urinary diethylamine. *J Stud Alcohol* 1988; 49: 571-5
 9. Enghusen Poulsen H, Loft S, Andersen JR, Andersen M. Disulfiram therapy-adverse drug reactions and interactions. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 59-66

O.F.I.L.
REVISTA DE LA

*Formulario de suscripción
a la Revista de la O.F.I.L.*

Nombre Apellidos

Dirección de trabajo

Teléfono de trabajo

Dirección particular

Teléfono particular

e-mail

Fecha

Cupón de suscripción

Sí, deseo suscribirme a la revista O.F.I.L. durante un año (4 números), al precio de 30 dólares USA.

Forma de pago

Transferencia bancaria a:

CAJA MADRID

Titular: Ismael Escobar Rodríguez

c/c. nº: 2038 1844 58 3000534520

Sucursal 1844 Madrid, Hospital 12 de Octubre

Avda. Córdoba, s/n

28041 Madrid

Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:

Dr. Ismael Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Doce de Octubre

Avda. Córdoba, s/n

28041 Madrid (España)

Teléfono: 34 91 390 80 59

Fax: 34 91 390 80 67

E-mail: iescobar.hdoc@salud.madrid.org

Fecha y firma



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos