

CIRCULAR FARMACÈUTICA

vol. 69 nº4 quart trimestre 2011

Beques

Millorar la seguretat en ancians polimedicats amb funció renal disminuïda

Risc de fractures associat a medicaments

Compatibilitat fisicoquímica de fàrmacs en perfusió contínua

Farmaco-genòmica i farmacogenètica

Realitat i expectatives

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com

www.farmaceuticonline.com

Català Castellano

El farmaceuticonline sempre al teu costat

Farmàcies | Temes de salut | FAQ | El Col·legi informa | Eines | Premis

Home

Temes de nutrició i salut



L'astènia primavera

Més informació a www.farmaceuticonline.com

Astènia i Astènia primaveral

ASTÈNIA

Característiques

Sensació de debilitat i falta de vitalitat generalitzada, tant física com intel·lectual, que redueix la capacitat per treballar i fins i tot fer les tasques més senzilles.
Alteració de l'estat general, fatiga intel·lectual amb dificultat de concentració i trastorns de la memòria, trastorns del son i alteracions de la gana.
És presenta especialment entre els 20 i els 50 anys, i afecta més les dones que els homes.

ASTÈNIA PRIMAVERAL

És la que afecta un nombre més gran de persones. Totes presenten clars símptomes de fatiga durant aquesta estació.
Símptomes poc alarmants i de curta durada, i remet normalment al cap d'uns dies sense que es necessiti cap tractament.

Causes

Estrès.
Ansietat provocada per les dificultats de la vida.
Situació de depressió.
Malaltia orgànica -alteracions cardíaques, pulmonars, infeccions de tot tipus i moltes altres-.

Es creu que poden estar relacionades amb el canvi climatològic o, en les persones propenses, amb els processos al·lèrgics tan freqüents en aquesta època de l'any.

Com alleujar els símptomes

És recomanable respectar les hores de son.
Fer **exercici físic** moderat.
Portar una **dieta sana** i equilibrada. L'ajust nutricional proporcionarà al nostre organisme proteïnes, hidrats de carboni, greixos, sals minerals, vitamines i aigua. En determinades ocasions, però, no n'hi ha prou amb l'aportament d'una dieta variada, i cal recórrer a una **aportació vitamínica** o mineral complementària. Compte, però; en cap cas els suplements vitamínics i de minerals poden transformar una dieta poc equilibrada en saludable.

Fatiga crònica

Quan la sensació de ca... freqüent, i...

ESPAI escoles

Català Castellano

Inici | Farmaceuticonline | El xarop dels idiomes | Jocs i retallables | Temes de salut | Premis

\\cerca

CERCAR

\\temes de salut

6-8 anys
8-12 anys
12-16 anys

\\temes en anglès

6-8 years
8-12 years

\\subscripció

Butlletí en català
Nom
Correu-e
SUBSCRIURE'S

\\contacte

Suggeriments

Home › 6-8 anys

Divendres 19 Juny del 2009 09:51

Enviar | Imprimir

Febre

Què tenen en comú en Pere, la Nina i en Frederic? Els tres s'han trobat a la consulta del metge p s'han cremat. Però cadascun d'ells ho ha fet d'una forma diferent.



ESPAI escoles

Inici | Farmaceuticonline | El xarop dels idiomes | Jocs i retallables | Temes de salut | Premis

\\cerca

CERCAR

\\temes de salut

6-8 anys
8-12 anys
12-16 anys

\\temes en anglès

6-8 years
8-12 years

\\subscripció

Butlletí en català
Nom
Correu-e
SUBSCRIURE'S

\\contacte

Suggeriments

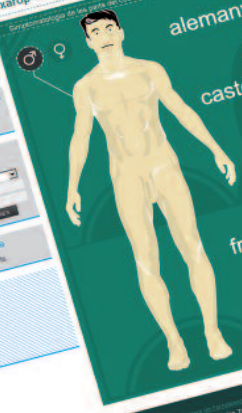
Home › 6-8 anys

Divendres 19 Juny del 2009 09:51

Enviar | Imprimir

El xarop dels idiomes

Simptomatologia de les parts del cos



alemany
xinès
castellà
polonès
àrab
roman
francès
cata
alemany



... i molt més

SUMARI



EDITORIAL 4
T. Casasín

FARMACOTERÀPIA

Espigolant 5
N. Casamitjana

BEQUES COL·LEGIALS

Prevenció d'RNM causats per PRM de seguretat: ajust posològic de medicaments en ancians polimedicats amb funció renal disminuïda atesos a les farmàcies comunitàries 7
M. A. Via-Sosa, N. Lopes, W. C. Ferreira, M. March

Risc de fractures associat a medicaments. Estudi de casos i controls 23
M. Q. Gorgas, I. López

Compatibilidad fisicoquímica de fàrmacs administrats en perfusió contínua en les unitats de cures intensives 37
C. López, D. Soy, L. Guerrero, G. Molas, H. Anglada, J. Ribas

FARMASSISTÈNCIA

Farmacogenòmica, farmacogenètica i pràctica clínica: realitat i expectatives 58
J. M. Guiu

ÍNDEX D'AUTORS I MATÈRIES 65

Vol. 69, núm. 4, octubre-desembre 2011. **Director i Director científic:** Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** M. José Alonso Osorio, Carme Alerany Pardo, Monserrat Amorós Sedó, Elisabeth Ardèvol Ferrer, Carlos Berga Martí, Ramon Bonet Miralbés, Rafael Borràs Vives, Alfons del Pozo Carrascosa, Marian Carretero Colomer, Montserrat Boada Solsona, M. Assumpció Roset Elias, M. Pilar Gascón Lecha, Antoni Brugueras Bonet, Mayte Pérez Rodriguez, Àngel Torres Sancho. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusí, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Impressió:** Litogama. **Dipòsit legal:** GI 97-1960 ISSN 0009-7314.
La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament tots els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

editorial

Aquest número de la Circular publica com a article els resums finals de les tres beques guanyadores de la convocatòria 2010-2011 desenvolupades en diferents àmbits de l'assistència farmacèutica: farmàcia comunitària, farmàcia hospitalària i farmàcia d'atenció primària.

D'entrada la comissió dóna les gràcies a tots els farmacèutics d'oficina, d'hospital, d'organitzacions, grups de recerca... que van presentar alguna proposta i es van esforçar a plantejar un treball de recerca que estimulés la pràctica assistencial diària encara que aquesta tasca exigeixi un temps i una dedicació considerables.

L'estudi corresponent a la farmàcia comunitària tenia com a objectiu principal fer una estimació de la funció renal dels pacients de més de 65 anys atesos a las farmàcies comunitàries que prenien tres medicaments com a mínim. Amb aquesta dada a mà és possible actuar i fer intervencions orientades a l'ajustament posològic de fàrmacs d'eliminació renal en pacients amb la capacitat de depuració de creatinina per sota de la normal, patologia freqüent en els pacients ancians. Aquestes intervencions van orientades a prevenir problemes relacionats amb els medicaments administrats a pacients amb funció renal deteriorada.

El segon treball analitza la correlació possible entre el risc de fractures de pelvis i maluc associades a l'ús de grups de medicaments mitjançant un estudi de casos i controls. La mostra estudiada va demostrar que no hi havia cap increment del risc de fractures en els pacients que prenien inhibidors de la bomba de protons i antidepressius ISRS, però la mostra de pacients no va bastar per poder establir si tenien correlació amb les glitazones i els bifosfonats o no.

El darrer treball corresponent a l'àmbit hospitalari volia estudiar l'estabilitat de diferent barreges de medicaments utilitzats sovint a les unitats de cures o vigilància intensiva dels quals no hi ha cap estudi d'estabilitat publicat però que s'utilitzen en l'activitat diària. Un estudi d'una pràctica i d'una utilitat inestimables.

Per acabar, volem donar l'enhorabona als equips que han treballat en els diferents estudis becats i animar aquells companys que tenen idees i hipòtesis interessants pendents de desenvolupar perquè puguin ser treballs a avaluar en la convocatòria següent de les beques col·legials.

Aprofito per desitjar-vos unes Bones Festes i un Feliç 2012.

Tomàs Casasín

FE D'ERRADES

En relació a l'editorial del número 3 del volum 69 de Circular Farmacèutica d'aquest any 2011, cal fer els següents aclariments:

Dronedarona. El nom correcte de l'assaig comentat és DIONYSOS (no DIOYSOS), únic assaig comparatiu amb amiodarona entre els diversos assajos realitzats amb dronedarona.

Rivaroxaban. L'assaig clínic RE-LY que s'hi esmenta no inclou rivaroxaban, sinó que és un estudi multicèntric, multinacional, aleatoritzat, amb grups paral·lels de dues dosis cegues de dabigatran etexilat (110 mg i 150 mg dues vegades al dia) en comparació amb un estudi obert amb warfarina en pacients amb fibril·lació auricular amb risc d'ictus i embòlia sistèmica de moderat a alt.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 145

ESPIGOLANT

N. CASAMITJANA
Cap del Centre d'Informació del Medicament (CIM) del COFB

LONGITUDINAL ANALYSIS OF MACRONUTRIENTS AND MINERALS IN HUMAN MILK PRODUCED BY MOTHERS OF PRETERM INFANTS

BAUER J I GERSS J

CLIN NUTR 2011; 30(2):215-20

L'objectiu de l'estudi era investigar la composició de la llet materna de mares de nadons extremadament prematurs, de menys de 28 setmanes de gestació, i comparar-la durant vuit setmanes amb el contingut en nutrients de la llet de mares amb parts a terme.

Són pocs els estudis sobre la composició de la llet materna en grans prematurs i aquesta falta d'informació de la composició exacta en els macronutrients comporta un risc obvi de sobrenutrició, però també d'infranutrició en els preparats.

Les mostres de llet procedien de 113 mares sense problemes de salut que havien acabat l'embaràs entre les 28 i les 33 setmanes de gestació, amb llet suficient per alimentar el fill més un mínim de 3 ml extres per destinar a l'estudi. Cap de les mares era vegetariana ni seguia cap règim alimentari determinat. Onze mares va ser excloses per motius diversos (trasllat, llet insuficient,...) i van quedar 102 participants per avaluar: quatre mares havien donat a llum a les 23 setmanes, vuit a les 24 setmanes, i deu en cada grup de setmanes entre la 25 i la 33. També es va analitzar la llet de 10 mares amb part a terme, 39±0,9 setmanes de gestació.

Totes les mares van rebre instruccions clares per obtenir les mostres de llet. A casa havien de recol·lectar les mostres una vegada a la setmana, sempre el mateix dia, durant les 24 hores. Per controlar possibles canvis de composició durant el dia els investigadors van usar les mostres recollides entre les vuit del matí i les vuit del vespre. Aquestes mostres s'havien començat a prendre tan aviat com la mare tenia prou llet per cedir aquests 3 ml per a l'anàlisi, és a dir, als 6±3 dies del naixement. La mostra es guardava refrigerada a 4ºC durant tot el dia de la recollida i posteriorment a -70ºC fins al moment de l'anàlisi.

Els autors comenten que tant la concentració de proteïnes de les llets de les mares dels nats prematurament com les dels nascuts a terme disminuí progressivament durant les setmanes de lactància. El contingut proteic en les mostres de llet de les mares dels grans prematurs (menys de 28 setmanes de gestació) va ser més elevat que en la llet de prematurs o dels nascuts a terme (p<0,0001). La mitjana dels continguts en greixos, carbohidrats i calories també van ser més elevada en la llet dels prematurs amb relació a la dels nascuts a terme (p<0,05). Els nivells de sodi també van ser més alts (p<0,05) en les llets de mares de prematurs però només la primera setmana. El contingut en altres minerals també va ser més elevat en les llets dels grans prematurs amb relació als dels moderadament prematurs però sense significat estadístic.

Aquesta relació inversa entre el contingut proteic i la durada de la gestació indica una adaptació als requeriments més elevats de proteïna en els infants prematurs, segurament per permetre un creixement més ràpid en aquest grup d'infants que necessiten uns nivells més elevats que els nascuts a terme.

PROTON PUMP INHIBITOR USE AND THE ANTIFRACTURE EFFICACY OF ALENDRONATE

ABRAHAMSEN B, ELKEN P I EASTELL R

ARCH INTERN MED 2011; 171: 998-1004

L'ús d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) al mateix temps que bifosfonats no és infreqüent en la població més gran. Els autors d'aquest article comenten que a Dinamarca s'havia observat que el 26% dels pacients que prenien alendronat també prenien IBP durant els tres primers anys del tractament.

Com que els inhibidors de la bomba de protons poden modificar l'absorció de calci, de vitamina B12 i també dels bifosfonats i per tant afectar l'eficàcia dels mateixos bifosfonats, els autors van dissenyar un estudi per establir com quedaria afectada la resposta del tractament en la prevenció de les fractures osteoporòtiques.

Amb aquesta finalitat van iniciar un estudi de cohorts amb els pacients més grans de 35 anys que començaven tractament amb alendronat entre l'1 de gener del 1996 i el 31 de desembre del 2005, a Dinamarca. Van entrar-hi 38.088 pacients amb una mitjana de seguiment de 3,5 anys.

En la primera prescripció d'alendronat, cada pacient va ser iden-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 146

tificat per saber si també prenia corticoides orals, blocadors dels receptors H2 de la histamina o inhibidors de la bomba de protons. Per tant, no hi havia grup placebo. Va ser un estudi observacional per avaluar el risc relatiu de fractura en els pacients. Les exposicions als medicaments anteriors es van calcular segons dosis diàries definides (DDD).

La resposta associada al compliment total del tractament amb alendronat va ser del 39% en la reducció del risc per als pacients que no usaven inhibidors de la bomba de protons, mentre que en els pacients que n'usaven aquesta reducció no era significativa. La reducció del risc va resultar dependent tant de l'edat com de la dosi. No es va observar canvis significatius de resposta entre el tractament només amb alendronat o quan també s'havien usat antagonistes dels receptors H2 de la histamina.

L'estudi presenta limitacions ja que no es va poder obtenir informació dels medicaments que els pacients podien haver pres sense recepta, i entre aquest els antagonistes dels receptors H2 de la histamina, ni de medicaments prescrits que realment no haguessin arribat a prendre. L'estudi té a favor el nombre elevat de pacients que hi van entrar i que no hi va haver pèrdua de participants, ja que pel fet d'haver estat incorporats pel sistema nacional de salut danès els canvis de domicili, defuncions, etc. quedaven tots registrats sense pèrdua de dades.

Com que es tracta d'un estudi observacional no permet arribar a una conclusió directa, però la relació dosi-resposta i la manca de resposta en els pacients que prenien inhibidors proporcionen dades que fan que els autors considerin que l'ús d'alendronat en persones d'edat avançada juntament amb inhibidors de la bomba de protons pot anar associat a una pèrdua dosi-dependent de la protecció davant de fractura de maluc. Així, per tant, conclouen que es convenient evitar l'ús conjunt d'inhibidors de la bomba de protons com a antiulcerosos gàstrics en els pacients que prenen bifosfonats per via oral.

SERTRALINE OR MIRTAZAPINE FOR DEPRESSION IN DEMENTIA (HTA-SADD): A RANDOMISED, MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

BANERJEE S, HELLIER J, DEWEY M, ROMEO R, BALLARD C, BALDWIN R I COL·LABORADORS.

THE LANCET 2011; 378: 403-11.
DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60830-1

Moltes vegades, els pacients amb demència també presenten depressió, però el tractament òptim per a la depressió en aquests pacients no és del tot clar ja que hi ha estudis contradictoris sobre els beneficis dels diferents fàrmacs. L'equip dirigit pel professor Sube Banerjee de l'Institut de Psiquiatria del King's College de Londres, va voler establir l'eficàcia i la seguretat dels dos medicaments més prescrits per a aquesta indicació, sertralina i mirtrazapina en comparació a placebo.

Amb aquesta finalitat van captar els pacients de nou centres psiquiàtrics per a gent gran d'Anglaterra que presentessin malaltia d'Alzheimer, depressió d'almenys quatre setmanes de durada, però que no estiguessin en situació clínica crítica, com per exemple en risc de suïcidi, que no formessin part d'algun altre tipus d'estudi i que tinguessin alguna persona que en tingués cura per poder informar. Un total de 326 pacients van entrar a l'estudi. Es van fer tres grups que van rebre respectivament 150 mg al dia de sertralina, 45 mg al dia de mirtazapina o bé placebo, a més de l'atenció personalitzada estàndard.

Tots tres grups van millorar durant les primeres tretze setmanes de l'assaig, sense diferències entre els 111 controls, els 107 participants que havien rebut sertralina, els 108 de mirtazapina o entre els participants dels grups amb mirtazapina i sertralina; els resultats es mantenien a les trenta-nou setmanes.

En el moment de les trenta-nou setmanes havien abandonat l'estudi un 24% dels pacients del grup que rebien placebo, un 35% dels del grup de la sertralina i un 29% dels de mirtazapina. En el grup tractat amb sertralina un 43% de pacients va presentar reaccions gastrointestinals com nàusees, en el grup tractat amb mirtazapina, el 41% es va queixar de somnolència. Només el 26% del grup control que va rebre placebo va comunicar diversos problemes en total. Cinc pacients en cada grup havia mort abans de la setmana trenta-nou.

Els autors comenten que l'absència de resultats en comparació al grup al qual s'administrà placebo, i el risc més elevat, encara que no significatiu, de presentar efectes no desitjats fan que recomanin revisar la forma actual de tractar la depressió en els pacients afectats per la malaltia d'Alzheimer. Aquest estudi s'afegeix als que ja hi ha i que qüestionen l'eficàcia dels tractaments múltiples per tractar símptomes psiquiàtrics en les demències. Si més no aquest aclareix que aquests medicaments en un període de 3 a 10 mesos són ineficaços, però no estableix quina alternativa farmacològica hi ha.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 147

PREVENCIÓ D'RNM CAUSATS PER PRM DE SEGURETAT: AJUST POSOLÒGIC DE MEDICAMENTS EN ANCIANS POLIMEDICATS AMB FUNCIÓ RENAL DISMINUÏDA ATESOS A LES FARMÀCIES COMUNITÀRIES

M.A. VIA-SOSA[1], N. LOPES[2], W.C. FERREIRA[3], M. MARCH[4]

[1]Doctora en Farmàcia, professora associada de Pràctiques Tutelades i del màster oficial en Farmàcia Assistencial i Atenció Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,
[2]Llicenciada en Farmàcia, màster oficial en Farmàcia Assitencial i Atenció Farmacèutica, alumna del programa de doctorat Recerca, Control i Desenvolupament de Medicaments, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,
[3]Llicenciat en Farmàcia. màster oficial en Farmàcia Assistencial i Atenció Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,
[4]Professora titular de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, coordinadora de estades en pràctiques tutelades i professora del màster oficial en Farmàcia Assistencial i Atenció Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

El creixement constant de la població de gent gran ha portat un increment de l'ús dels medicaments i ha originat la denominada polimedicació, principalment a causa del nombre de malalties cròniques associades a aquesta franja d'edat i del deteriorament fisiològic i natural de l'organisme.(1) El càlcul és que l'any 2015, a Catalunya, el percentatge de persones de més de 65 anys superarà el 18,5% i les persones de més de 80 anys seran aproximadament un 5,6% de la població.(2) La mitjana del nombre de medicaments utilitzats per les persones grans oscil·la entre 2 i 5 i pot augmentar si tenim en compte els medicaments que no necessiten prescripció mèdica.(3) Es calcula que un 65% de la gent gran té prescrits tres o més medicaments i un 30% més de cinc.(4)

Si bé els medicaments estan formulats amb criteris de protecció i seguretat, els riscos associats a la utilització sempre són presents. La utilització correcta requereix un balanç favorable i individual de la relació benefici i risc que aquests medicaments poden produir. La seguretat n'és una part primordial i defineix en sentit positiu l'absència de toxicitat o de riscos.(5) Actualment, la seguretat del pacient es considera un tret essencial de la qualitat assistencial i la manca d'aquest tret podria comprometre negativament dimensions com l'efectivitat terapèutica.(6)

Sabem que hi ha diferents causes que exposen les persones als efectes indesitjables dels medicaments, per exemple: efectes farmacològics exagerats, toxicitat directa, reaccions immunològiques, metabòlits reactius, ús incorrecte dels medicaments (en situacions no indicades, errors en la pauta posològica, no respectar la dosi màxima diària, etc.). Totes aquestes i d'altres situacions poden tenir conseqüències o donar resultats negatius (RNM)(7) en la salut dels pacients per causa dels medicaments.

Actualment, la seguretat del pacient es considera un tret essencial de la qualitat assistencial i la manca d'aquest tret podria comprometre negativament dimensions com l'efectivitat terapèutica

Les característiques d'una reacció adversa o dels efectes no esperats són variades, poden aparèixer de sobte o trigar anys a manifestar-se, poden ser agudes o cròniques i moltes poden ser reversibles després de retirar el medicament, tot i que algun cop poden ser irreversibles. En general, l'aparició no està clarament definida i quan es presenta conjuntament amb alguna patologia dificulta molt el diagnòstic.(5)

Per si mateixa la polimedicació ja representa un risc d'RNM i si hi afegim els canvis fisiològics associats de l'envelliment que poden afectar la farmacocinètica i la farmacodinàmica dels medicaments, podem afirmar que la gent gran és un grup de població especialment exposat a patir problemes relacionats amb els medicaments (PRM).(8)

Aproximadament una tercera part de les hospitalitzacions relacionades amb la medicació i la meitat de les defuncions es donen en persones de més de 60 anys.(2) En aquest grup de població, el 28% d'ingres-

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 148

sos hospitalaris són per PRM i més de la meitat es deuen a RAM.[9] Alguns d'aquests PRM són evitables i s'han relacionat amb una prescripció inadequada o amb un incompliment del pacient. Actualment, els PRM constitueixen la quarta causa de mort dels ancians als EU d'Amèrica i tenen un impacte negatiu sobre la mortalitat, la morbiditat, la pèrdua de funcionalitat, la utilització de recursos i la despesa sanitària i social.[10]

Sovint l'envelliment va associat a un deteriorament fisiològic de la funció renal. Sabem que amb el pas dels anys, els ronyons perden capacitat d'excreció i la funció renal disminueix aproximadament 8 ml/min/1,73m^2 per dècada a partir dels 40 anys, tot i que no és universal ni inevitable. L'estimació és que un 11% de la població adulta pateix algun grau d'insuficiència renal i aquest percentatge pot augmentar un 20% en la població de més de 60 anys i un 35%-40% entre els que pateixen hipertensió arterial (HTA) i/o diabetis mellitus tipus 2 (DM2).[11]

Molts dels medicaments utilitzats en la terapèutica actual s'eliminen per via renal i això vol dir que, en persones amb funció renal disminuïda, l'eliminació del medicament no serà l'òptima i propiciarà una acumulació que pot provocar efectes no volguts en el malalt (RNM causats per PRM de seguretat). Una dosificació incorrecta dels medicaments o la contraindicació en pacients amb algun grau de deteriorament de la funció renal pot donar lloc a una elevada iatrogènia en gent gran. De fet, un ajust posològic inadequat dels medicaments d'eliminació renal és una de les principals causes de iatrogènia medicamentosa. S'ha descrit que aproximadament, el 70 - 75% de les prescripcions de medicaments que s'excreten per via renal són inapropiades quant a dosi i/o freqüència d'administració.[12]

Avui en dia, la malaltia renal crònica (MRC) o insuficiència renal crònica (IRC) és un problema de salut pública important amb una incidència i una prevalença elevades i amb relacions estretes amb el sistema vascular i la diabetis.[13,14] L'estudi EPIRCE[15] mostra una prevalença de la insuficiència renal crònica (grau 3 a 5 segons l'American National Kidney Disease Outcome Quality Iniciative, KDOQI) a la població general espanyola (edat ≥ 20 anys) del 6,8% i del 21,4% per a edats superiors als 64 anys. Es defineix com aquella malaltia en què hi ha una disminució de la funció renal expressada per un filtrat glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 o bé com la presència de dany renal persistent durant un mínim de 3 mesos.[16,17]

D'acord a l'FG calculat o estimat mitjançant diferents fórmules l'MRC es pot classificar en els següents graus segons la KDOQI(2002):

Taula 1. Classificació de l'MR segons l'FG estimat[16]

Estadi	Descripció	FG (ml/min/1,73m^2)
1	Lesió renal amb FG normal o augmentat	≥ 90
2	Lesió renal amb disminució lleu de l'FG	60 – 89
3	Disminució moderada de l'FG	30 – 59
4	Disminució greu de l'FG	15 – 29
5	Disminució greu de l'FG (fracàs renal)	< 15 (diàlisi)

Els estadis 3-5 constitueixen el que s'anomena insuficiència renal.

La concentració sèrica de creatinina era la mesura utilitzada més habitualment per la simplicitat i rapidesa que presenta per avaluar la funció renal, però està afectada per diverses fonts de variabilitat biològica en funció de l'edat, el sexe, l'ètnia, la massa muscular i el tipus de dieta. Actualment, l'evidència científica disponible coincideix a assenyalar que l'avaluació de la funció renal no s'ha de basar únicament en els resultats obtinguts de la concentració de creatinina sèrica.[11] Diversos estudis demostren que les equacions d'estimació de l'FG són més exactes i precises que la valoració exclusiva a partir de la creatinina.[11,18]

Una de les principals **missions** de l'**atenció farmacèutica** és millorar l' atenció sanitària del pacient i **garantir la farmacoteràpia** més adequada per aug-

Un 11% de la població adulta pateix algun grau d'insuficiència renal i aquest percentatge pot augmentar un 20% en la població de més de 60 anys

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 149

mentar la qualitat de vida relacionada amb la salut (CVRS). Aquesta missió **responsabilitza** el **farmacèutic** de l'**obtenció dels resultats de salut del pacient**. La intervenció farmacèutica es defineix com la descripció de totes les actuacions en què el farmacèutic participa activament en la presa de decisions referides a la salut dels pacients, en la farmacoteràpia corresponent i en l'avaluació dels resultats obtinguts pels pacients.

El document *Foro de Atención Farmacéutica*[8] defineix les línies bàsiques de l'atenció farmacèutica a Espanya i estructura la cartera de serveis farmacèutics en tres grans grups: dispensació activa, consulta d'indicació i seguiment farmacoterapèutic.

L'objectiu fonamental del seguiment farmacoterapèutic és **prevenir, detectar i resoldre els PRM en els pacients**[20,21] per **garantir l'ús efectiu i segur dels medicaments**. Aquesta activitat requereix unes condicions especials per dur-la a terme com ara: el consentiment i la col·laboració del pacient, un espai diferenciat a la farmàcia, la formació i l'entrenament adequats dels farmacèutics, la col·laboració d'altres professionals sanitaris en determinats casos i una remuneració adequada i diferenciada del servei. Sense totes aquestes condicions és realment difícil implantar-lo a les oficines de farmàcia espanyoles. Malgrat aquestes dificultats, actualment hi ha iniciatives dedicades a estudiar la instauració i la repercussió d'aquest servei.[22]

JUSTIFICACIÓ

Com a component de les estratègies d'atenció a la salut, l'atenció farmacèutica pretén, entre altres, garantir **l'efectivitat i la seguretat de la farmacoteràpia en els pacients**. En el cas de la **seguretat**, la **prevenció precoç** és cabdal per evitar l'aparició d'RNM ja que detecta els PRM de seguretat abans que es produeixin els efectes indesitjables dels medicaments.

Si bé en els àmbits assistencials hospitalari i sociosanitari hi ha estudis publicats en els quals el farmacèutic fa aquesta tasca de prevenir, detectar i resoldre PRM de seguretat en pacients grans amb funció renal disminuïda,[24-27] en el nostre país pràcticament no hi ha experiències en l'àmbit de la farmàcia comunitària que valorin la magnitud d'aquest problema en aquest grup de pacients que són atesos a les farmàcies comunitàries.

OBJECTIUS

Aquest estudi vol fer una aportació al desenvolupament d'aquest servei professional en les farmàcies comunitàries i l'**objectiu principal** és **fer una estimació de la prevalença de la necessitat d'ajust posològic dels medicaments per causa de la disminució de la funció renal en la població polimedicada de 65 anys o més, atesa a les farmàcies comunitàries i avaluar l'eficàcia de les intervencions del farmacèutic comunitari en la resolució de PRM de seguretat detectats.**

Per aconseguir aquest objectiu genèric ens vàrem proposar els objectius secundaris o específics següents:

- ✓ Mesurar la creatinina plasmàtica dels pacients amb el mètode de química seca Reflotron®.
- ✓ Estimar la depuració de creatinina per la fórmula de Cockcroft-Gault i el filtrat glomerular per la fórmula MDRD modificada.
- ✓ Detectar els PRM de seguretat causats per la inadequació posològica mitjançant l'estudi dels medicaments que utilitzen els pacients i identificar aquells en què l'ajust de dosi o la substitució se justifica per estar contraindicats quan el pacient presenta una disminució de la funció renal.
- ✓ Intervenir per resoldre els PRM detectats.
- ✓ Avaluar l'eficàcia de les intervencions (mitjançant la disminució del nombre de PRM o de la necessitat d'ajust posològic).
- ✓ Identificar les dificultats d'implantar el servei.

MATERIAL I MÈTODES

Disseny

L'estudi es desenvolupà en dues etapes

Etapa 1

– Per determinar la prevalença de la necessitat d'ajustament posològic de medicaments s'ha dut a terme un estudi descriptiu, transversal i multicèntric.

Etapa 2

– Per determinar l'eficàcia de les intervencions s'ha dissenyat un estudi analític controlat, no aleatoritzat, prospectiu, d'intervenció i multicèntric.

Emplaçament

L'àmbit geogràfic de l'estudi s'enquadra en la regió sanitària Barcelona i concretament les comarques del

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 150

Aquest estudi ha permès assajar el desenvolupament d'aquest servei d'atenció farmacèutica que vetlla per l'ús segur dels medicaments en els pacients

Barcelonès nord, Maresme, Vallès Occidental, Vallès Oriental, Berguedà i Osona.

L'àmbit assistencial de l'estudi s'ha fet en atenció primària i comunitària. Hi han participat 40 oficines de farmàcia acreditades per a la docència de la Universitat de Barcelona.

Població d'estudi i grandària de la mostra

Pacients que visiten les farmàcies participants durant el període d'inclusió (octubre 2010 - maig2011) en l'estudi. Els criteris de selecció de la població van ser:

- Criteris d'inclusió
  - pacients d'ambdós sexes
  - en edat igual o superior a 65 anys
  - que prenien 3 o més medicaments
  - IMC entre 29 i 35 kg/m^2
  - consentiment informat
- Criteris d'exclusió
  - dieta vegetariana o proteica
  - presència d'amputacions, malalties musculars o paràlisi
  - presa de medicaments que afectin la creatinina
  - embarassades

La mostra finalment estudiada va estar formada per tots els pacients que complien els criteris de selecció i que van presentar uns valors de la funció renal <60ml/min/1.73m2 determinats per qualsevol de les fórmules d'estimació utilitzades en aquest estudi.

Per poder estimar la necessitat d'ajustament posològic dels medicaments amb una precisió d'un 3% i una confiança del 95% va ser necessari estudiar un mínim de 683 medicaments.

Per poder detectar diferències en el percentatge d'inadequació posològica dels medicaments, en el contrast de la hipòtesi nul·la (h_9 p1=p2) per a dues mostres independents (grup control i grup d'intervenció), amb una potència del 80% i un nivell de significació del 5% va ser necessari estudiar un mínim de 328 medicaments en cada grup. La figura 1 mostra l'esquema general de l'estudi amb les unitats de mostreig (pacients) i les unitats d'anàlisi (medicaments)

Material

- ✓ Formulari estructurat de recollida de dades
- ✓ Document de consentiment informat
- ✓ Document informe al metge dissenyat específicament per a l'estudi
- ✓ Balança i mesurador d'altura calibrats
- ✓ Aparell de química seca Reflotron® i tires reactives de determinació de creatinina
- ✓ Tensiòmetre calibrat i validat
- ✓ Equip informàtic amb connexió a Internet
- ✓ Bases de dades de medicaments: Cima (fitxa tècnica), Martindale i American Hospital Formulary Drug System Information (AHFS)
- ✓ Programa estadístic SPSS V.19, paquet Office de Windows

Variables estudiades

- Variables demogràfiques: edat i sexe
- Variables antropomètriques: talla(m); pes(Kg); índex de massa corporal (IMC)(Kg/m^2); superfície corporal (m^2) calculada per la fórmula de Masteller:[20]
- S.C. Masteller (m^2)= $\sqrt{}$talla (cm) x pes (kg)/3.600
- Variables clíniques: pressió arterial sistòlica (mm Hg) PAS; pressió arterial diastòlica (mm Hg) PAD; creatinina plasmàtica (mg/dL), depuració de creatinina (ml/min) calculat per la fórmula de Cockcroft-Gault(11): [(140-edat) × pes (kg)/72 × Cr] (× 0,85 si dona); depuració de creatinina ajustat a la superfície corporal(ml/min/1,73m^2); filtrat glomerular (ml/min/1,73m^2) calculat a partir de la fórmula matemàtica MDRD simplificada(11): 186 x [creatinina plasmàtica(mg/dl)] $^{-1,154}$ x (edat) $^{-0,203}$ (x 0,742 si dona) x (1,210 si raça negra); comorbiditats: hipertensió, diabetis, dislipèmia, tiroides, malaltia cardiovascular (MCV).
- Variables farmacoterapèutiques: nombre total de medicaments, nombre de medicaments que necessiten ajust, grup terapèutic, principi actiu, dosi i posologia.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 151

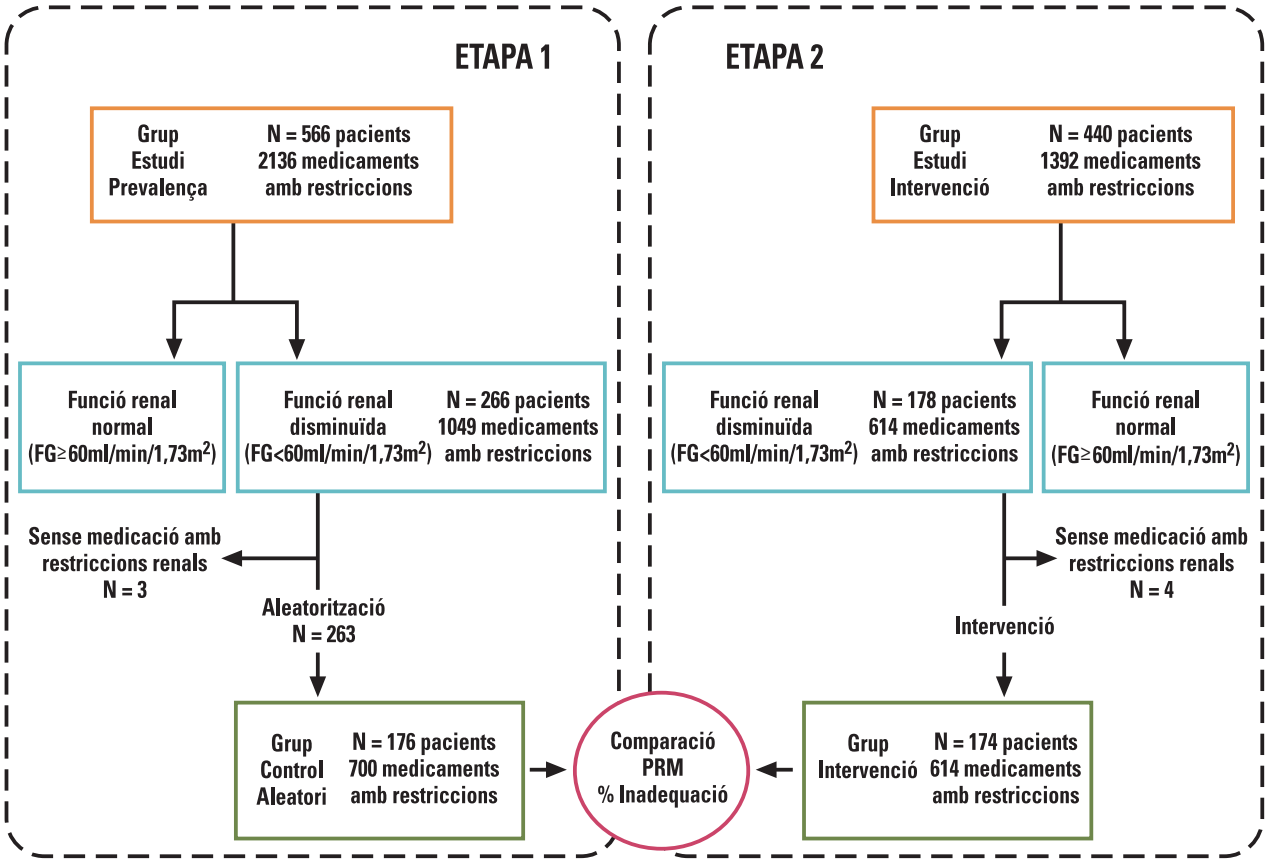


Figura 1. Esquema general de l'estudi.

A partir de les dades obtingudes vam estudiar (utilitzant la informació de les bases de dades de medicaments) l'adequació posològica dels medicaments prescrits a la població amb deteriorament de la funció renal, el nombre de PRM de seguretat resultants de la inadequació posològica, els principis actius més freqüents en la detecció de PRM, les intervencions fetes i els PRM resolts. La fórmula utilitzada per calcular la inadequació posològica (IP) és la següent:[24]

IP = (N medicaments mal ajustats/N medicaments ajustables) x 100

Anàlisi estadística

Totes les dades van ser analitzades amb el paquet estadístic SPSS v.19. Les variables quantitatives van ser expressades com a mitjanes i desviacions estàndard i les qualitatives com a freqüències absolutes i relatives. En la comparació entre variables vam utilitzar el test de chi quadrat per a les variables qualitatives i el test de la t d'Student per a les quantitatives. En el cas de l'estudi de variables qualitatives de més de dues categories vàrem utilitzar l'anàlisi de la variància ANOVA. Els nivells de significació estadística considerats van ser per a valors de $p<0,05$. Per fer l'estimació dels paràmetres poblacionals vam utilitzar intervals de confiança (IC) del 95%.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

Etapa 1. Estudi descriptiu transversal

A la primera fase de l'estudi (fig. 2) hi participaren un total de 22 farmàcies que van reclutar 566 pacients. La taula 2 mostra la descripció d'aquesta població en funció de la disminució del filtrat glomerular. En analitzar les dades del filtrat glomerular, 266 pacients van mostrar algun grau de deteriorament de la funció renal per alguna de les fórmules utilitzades. Concretament un 21,4% IC95% (18 - 24,8) de la població estudiada va presentar valors inferiors a 60 ml/min/1,73m^2 per a la fórmula MDRD simplificada

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 152

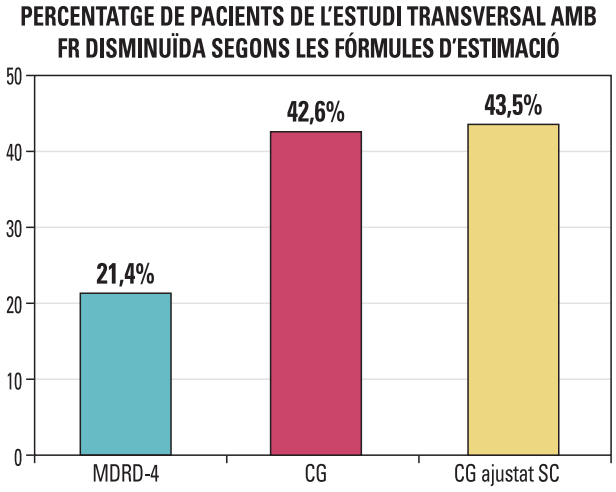


Figura 2. Distribució dels pacients de l'estudi transversal amb valors de FG<60/ml/min/1,73m^2 en funció de les fórmules d'estimació de la funció renal

en coincidència plena amb les dades de l'estudi de la prevalença de l'MRC a Espanya,[18] un 42,6% IC95% (38,5 – 46,7) ho va fer per la fórmula de Cockcrof-Gault i un 43,5% IC95% (39,4 - 47,6) en ajustar aquesta última a la superfície corporal (fig. 2).

Aquesta estimació discordant de l'FG segons les diferents fórmules utilitzades ja ha estat comunicada i discutida per diversos autors.[28,29] En general, en espera que les fórmules siguin validades en estudis prospectius i en diferents grups de població, no és recomanable intercanviar els valors obtinguts de l'FG per les diferents fórmules en el cas de l'ajust de dosi dels medicaments amb eliminació renal o de medicaments nefrotòxics.[4,30] Per això vam estudiar tots els pacients que van donar uns valors de l'FG < 60ml/min/1,73 m^2 per a qualsevol de les fórmules utilitzades, perquè els valors inferiors a 60 ml/min/1,73 m^2 obtinguts amb la fórmula MDRD4 també ho van ser amb CG però no a l'inrevés. Autors com Hassan i cols.[30] i Spruill i cols[31-33] recomanen utilitzar en l'ajustament de dosi de medicaments les dades de la funció renal calculades pel mateix mètode que els laboratoris que han desenvolupat els diferents medicaments i/o que figurin en les bases de dades de medicaments consultades. En les bases de dades de medicaments consultades en aquest estudi (fitxa tècnica, Martindale, AHFS) els valors de l'FG estan calculats sobre la base de la fórmula de CG en la majoria de casos.

Les persones que presentaven el filtrat glomerular disminuït (<60 ml/min/1,73m^2) tenien una mitjana d'edat més alta i uns valors de creatinina plasmàtica superiors als que presentaven una funció renal normalitzada, com descriu la bibliografia consultada.[15,24,34] També de mitjana prenien més medicaments amb potencial risc renal. Per contra, presentaven una superfície corporal i un IMC menors que els pacients que no presentaven cap grau de disminució del filtrat glomerular. La comorbiditat més prevalent va ser la hipertensió arterial (dos de cada tres pacients) seguida de les dislipèmies i la diabetis i no es vam observar diferències entre els dos grups (taula 2).

El nombre total de medicaments que prenien els pacients va ser de 3.858 i entre aquests 2.132 (55,3% IC95% 53,8 – 56,45) eren potencialment susceptibles de provocar algun PRM de seguretat a causa d'una inadequació posològica o contraindicació. És a dir, un de cada dos medicaments que prenien els pacients era potencialment susceptible d'ajust en cas de deteriorament de la funció renal. Aquest fet també ha estat observat per altres autors.[25,34] La taula 3 descriu les característiques generals en funció del sexe d'aquesta població.

Només vam trobar diferències estadísticament significatives entre el grup de dones i homes amb relació al pes (62,91 Kg en dones comparat amb 73,84 Kg en homes), pel que fa a la talla (1,54 m en dones *versus* 1,65 m en homes), amb relació a la superfície corporal (1,62m^2 en dones enfront de 1,83 m^2 en homes) i pel que a la depuració de creatinina calculat per la fórmula de Cockcroft-Gault (43,96 ml/min en dones en comparació a 47,48 ml/min en homes). Es pot afirmar que el grup d'homes i dones estudiats eren bastant homogenis sense diferències remarcables entre ambdós.

La població de 65 o més anys polimedicada que es atesa a les farmàcies comunitaries presenta una prevalença de la necessitat d'ajust posològic dels medicaments que oscil·la entre un 14% i un 21%

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 153

Taula 2. Descripció general de la població inicial de l'estudi transversal

	FR normal	FR disminuïda	Total	P
SEXE % (N)				
Femení	57,8% (174)	65,7% (174)	61,5% (348)	NS
Masculí	42,2% (127)	34,3% (91)	38,5% (218)	
Total	100% (301)	100% (265)	100% (566)	
EDAT (anys)	74,59±6,15	83,00±7,11	78,53±7,83	p<0,001
PES (kg)	72,53±10,27	66,71±12,21	69,81±11,58	p<0,001
TALLA (m)	74,59±6,15	83,00±7,11	78,53±7,83	p<0,001
IMC Kg/m²)	28,10±3,25	26,68±3,90	27,43±3,64	p<0,001
PAS (mm Hg)	131,80±16,01	130,59±17,52	131,25±16,70	NS
PAD (mm Hg)	75,03±10,33	71,11±11,23	73,26±10,91	p<0,001
CREATININA (mg/dl)	0,77±0,16	1,12±0,38	0,93±0,33	p<0,001
COMORBIDITATS				
HTA	66,8% (201)	70,2% (186)	68,4% (387)	NS
DIABETIS	24,9% (75)	21,1% (56)	23,1% (131)	NS
DISLIPÈMIA	42,5% (128)	36,2% (96)	39,6% (224)	NS
TIROIDES	3,7% (11)	5,7% (15)	4,6% (26)	NS
MCV	22% (66)	27,9% (74)	24,8% (140)	NS
SUP. CORPORAL (m²)	1,78±0,17	1,69±0,19	1,74±0,18	p<0,001
MDRD (ml/min/1,73m²)	92,31±19,62	60,30±16,58	77,32±24,28	p<0,001
CG (ml/min)	79,86±16,42	45,08±12,15	63,58±22,68	p<0,001
CG-SG (ml/min/1,73m²)	77,96±16,37	45,89±11,41	62,95±21,44	p<0,001
Nombre Medicaments totals	6,39±2,85	7,30±2,94	6,83±2,92	p<0,001
Nombre Med. restricció renal	3,60±1,90	3,97±1,99	3,77±1,95	p<0,05

Taula 3. Característiques generals de la població amb deteriorament de la funció renal amb relació al sexe

	Dones (173)	Homes (90)	Total (263)	P
EDAT (anys)	83,13±7,18	82,59±6,93	82,94±7,09	NS
PES (kg)	62,91±11,60	73,94±10,06	69,81±12,25	p<0,001
TALLA (m)	1,54±0,08	1,65±0,07	1,58±0,09	p<0,001
IMC (Kg/m²)	26,43±4,15	27,04±3,24	26,64±3,87	NS
PAS (mm Hg)	130,56±17,49	130,83±17,64	130,66±17,51	NS
PAD (mm Hg)	70,85±11,12	71,66±11,29	71,14±11,17	NS
CREATININA (mg/dl)	1,09±0,91	1,29±0,36	1,16±0,77	NS
COMORBIDITATS				
HTA	71,7% (124)	67,8% (61)	70,3% (185)	NS
DIABETIS	19,7% (34)	24,4% (22)	21,3% (56)	NS
DISLIPÈMIA	37,0% (64)	36,7% (33)	36,9% (97)	NS
TIROIDES	8,1% (14)	1,1% (1)	5,7% (15)	p<0,05
MCV	26,6% (46)	31,1% (28)	28,1% (74)	NS
SUP. CORPORAL (m²)	1,62±0,17	1,83±0,15	1,69±0,19	p<0,001
MDRD (ml/min/1,73m²)	61,02±16,87	59,16±16,10	60,38±16,61	NS
CG (ml/min)	43,96±11,64	47,48±12,93	45,16±12,19	p<0,05
CG-SG (ml/min/1,73m²)	46,73±11,62	44,46±10,90	45,96±11,41	NS
Nombre Medicaments totals	7,34±2,98	7,24±2,91	7,31±2,93	NS
Nombre Med. restricció renal	3,96±1,91	4,04±2,07	3,99±1,96	NS

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 154

Aquests 263 pacients prenien un total de 1.922 medicaments i d'aquests n'hi havia 1.049 susceptibles d'ajust posològic (54,57% IC95% 52,35 – 56,69), la mateixa proporció que l'observada en el grup inicial de pacients. Per tant, en aquest estudi és un fet que els pacients de 65 anys o més, polimedicats, atesos a les farmàcies, estan exposats a PRM de seguretat ja que un de cada dos medicaments prescrits presenten restriccions posològiques en casos de deteriorament de la funció renal.

La prevalença de la inadequació posològica en aquest grup va ser del **18.01% IC95% 14,57 – 21,45.** Això vol dir que aproximadament un de cada cinc medicaments que demanen restriccions d'ús en pacients amb deteriorament renal estava mal ajustat o contraindicat i, per tant, originava un PRM de seguretat en el pacient que podia desencadenar un RNM. La mitjana de PRM per pacient va ser de 0.67 IC 95% 0,54 – 0,80.

Els 700 medicaments amb restriccions d'ús en cas de deteriorament de la funció renal es varen distribuir entre 11 grups anatòmics diferents (fig. 3).

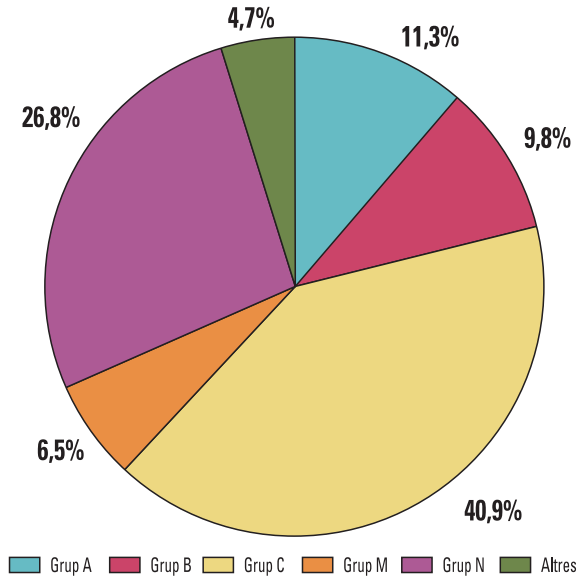


Figura 3. Classificació dels medicaments amb restriccions d'ús en pacients amb disminució de la funció renal per grup anatòmic

El grup anatòmic que va presentar més medicaments amb restriccions d'ús en pacients amb deteriorament renal va ser el grup C que correspon a l'aparell cardiovascular. Quatre de cada deu medicaments pertanyien a aquest grup. Els medicaments que actuen sobre el sistema renina angiotensina C09 (IECA, ARAII) eren els majoritaris seguits pels diürètics C03 (tiacides) i pels agents modificadors de l'enzim HMG-Coa reductasa (estatines) C10.

El grup N que correspon al sistema nerviós també va presentar un percentatge important de prescripció en aquest grup de pacients, tres de cada deu medicaments corresponien a aquest grup. Els subgrups dels analgèsics (N02), el dels hipnòtics i sedants (N05) i el dels psicoanalèptics (N06) van ser els més freqüents. Entre els medicaments del grup A destaca el subgrup dels antidiabètics orals (A10) amb la metformina.

Aquestes dades són similars a les obtingudes per alguns autors[4,10,24,25,29,34-37] en estudis fets en àmbits assistencials similars (atenció primària, centres soci sanitaris i farmàcia comunitària).

A partir d'aquesta població que complia tots els criteris d'inclusió, vam obtenir una mostra representativa per aleatorització per formar el grup control de l'estudi comparatiu de l'etapa 2.

Etapa 2. Estudi d'intervenció

A la segona fase de l'estudi hi participaren un total de 18 farmàcies i es varen reclutar 440 pacients. En analitzar les dades del filtrat glomerular, 178 pacients van mostrar algun grau de disminució de la funció renal per alguna de les fórmules utilitzades. En concret, un 18,2% IC95% (14,6 - 21,8) de la població estudiada va presentar valors inferiors a 60 ml/min/1,73m2 per la fórmula MDRD simplificada, un 36,8% IC95% (32,3 – 41,3) ho va fer per la fórmula de Cockcrof-Gault i un 36,1% IC95% (31,6 - 40,6) en ajustar aquesta última a la superfície corporal (fig. 4). Aquesta discrepància entre les diferents fórmules, com ja hem dit anteriorment, és motiu de controvèrsia entre els diferents autors consultats a la bibliografia.[28,29,32]

Les persones que presentaven un filtrat glomerular o una depuració de creatinina disminuïts (<60 ml/min/1,73m^2) valorats per qualsevol de les fórmules utilitzades tenien una mitjana edat més elevada i uns valors de creatinina plasmàtica superiors als que presentaven una funció renal normalitzada, i aquestes dades coincidien amb les obtingudes a l'etapa 1 de l'estudi i amb les d'altres autors.[15,24,34] També prenien, de mitjana, més medicaments amb restriccions d'ús en cas d'FR disminuïda. Per contra, presentaven

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 155

una superfície corporal i un IMC menors que els pacients que no van mostrar cap grau de disminució del filtrat glomerular. La comorbiditat més prevalent va ser la hipertensió arterial (68,4%) seguida de la dislipèmia i la diabetis i no es varen observar diferències entre els dos grups (taula 4). Aquests resultats coincideixen amb els de l'etapa 1 de l'estudi i en refermen la fiabilitat.

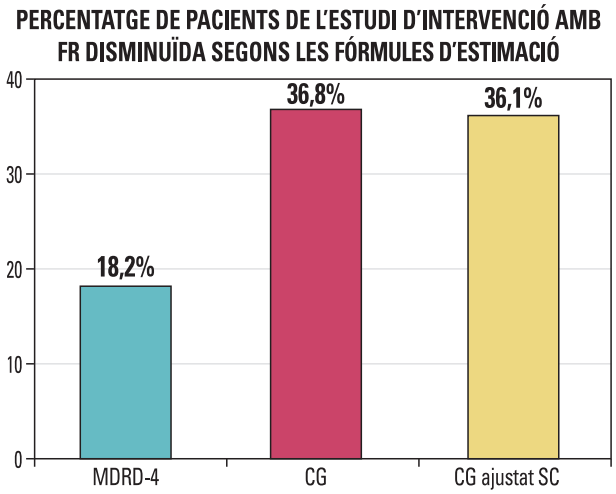


Figura 4. Distribució dels pacients de l'estudi d'intervenció amb valors de FG<60/ml/min/1,74m^2 en funció de les fórmules d'estimació de la funció renal

El nombre total de medicaments que prenien els pacients era de 2.548 i entre aquests 1.392 (54,6% IC95% 52,7 – 56,5) eren potencialment susceptibles de provocar algun PRM de seguretat a causa d'una inadequació posològica o contraindicació. S'observa que també en aquest cas, igual que en la població de l'estudi descriptiu transversal, un de cada dos medicaments que prenien els pacients eren susceptibles d'ajust posològic i per tant podien causar PRM de seguretat. Aquest fet demostra la **necessitat de controlar la funció renal dels pacients polimedicats de 65 o més anys atesos a les farmàcies** ja que molts dels medicaments que utilitzen presenten restriccions d'ús en cas d'un deteriorament de la funció renal i el risc de patir un PRM de seguretat augmenta amb les conseqüències de desenvolupar un RNM si aquesta situació no és corregida de manera preventiva.

Taula 4. Descripció general de la població origen del grup intervenció

	FR normal	FR disminuïda	Total	P
SEXE % (N)				
Femení	58,0% (155)	59,9% (106)	59,3% (261)	NS
Masculí	41,1% (108)	40,1% (71)	40,7% (179)	
Total	100% (263)	100% (177)	100% (440)	
EDAT (anys)	73,82±5,71	80,89±7,16	76,66±7,22	p<0,001
PES (kg)	73,21±9,60	66,53±11,77	70,52±11,01	p<0,001
TALLA (m)	1,61±0,09	1,59±0,09	1,60±0,09	p<0,05
IMC (Kg/m^2)	28,40±3,43	26,23±3,78	27,53±3,73	p<0,001
PAS (mm Hg)	135,34±14,21	134,99±18,78	135,20±16,28	NS
PAD (mm Hg)	78,91±10,37	75,26±12,97	77,36±11,66	p<0,01
CREATININA (mg/dl)	0,74±0,15	1,19±0,76	0,92±0,54	p<0,001
COMORBIDITATS				
HTA	64,6% (170)	68,4% (121)	66,1% (291)	NS
DIABETIS	19,0% (50)	11,3% (70)	15,9% (70)	NS
DISLIPÈMIA	36,9% (97)	36,7% (65)	36,8% (162)	NS
TIROIDES	8,7% (23)	6,8% (12)	8,0% (35)	NS
MCV	12,2% (32)	23,2% (41)	16,6% (73)	p<0,01
SUP. CORPORAL (m^2)	1,79±0,15	1,70±0,19	1,76±0,17	p<0,001
MDRD (ml/min/1,73m^2)	96,16±21,97	60,90±17,20	81,98±26,58	p<0,001
CG (ml/min)	85,35±19,30	45,82±12,74	69,45±25,76	p<0,001
CG-SG (ml/min/1,73m^2)	82,34±16,60	47,10±12,60	68,16±22,97	p<0,001
Nombre Medicaments totals	5,50±2,54	6,23±3,15	5,79±2,62	p<0,01
Nombre Med. restricció renal	2,97±1,75	3,45±2,11	3,16±1,91	p<0,05

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 156

Els 178 pacients que presentaren una disminució de la funció renal eren els que formaven el grup intervenció. Hi havia quatre pacients que no prenien cap medicament potencialment susceptible d'ajust posològic motiu pel qual varen ser exclosos de l'estudi i el grup intervenció va quedar finalment integrat per 174 pacients. La taula 5 descriu les característiques generals en funció del sexe d'aquesta població. Només vam trobar diferències estadísticament significatives entre el grup de dones i homes amb relació al pes (61,87 Kg en dones en comparació als 73,87 Kg en homes) i pel que fa als valors de la creatinina plasmàtica (0,99 mg/dl en dones enfront de 1,49 mg/dl en homes). Es pot afirmar que el grup d'homes i dones estudiats era bastant homogeni sense diferències remarcables entre ambdós.

Aquests 174 pacients prenien un total de 1.092 medicaments i d'aquests n'hi havia 614 susceptibles d'ajust posològic (56,23% IC95% 53,29 – 59,17). Aquesta dada també coincideix amb la de l'estudi descriptiu transversal.

Els 614 medicaments amb restriccions d'ús en cas de deteriorament de la funció renal van ser distribuïts entre 10 grups anatòmics diferents amb una freqüència similar a l'observada a l'etapa 1 de l'estudi.

Un de cada dos medicaments que utilitzen els pacients de 65 o més anys atesos a les farmàcies, necessiten alguna restricció d'ús en cas de deteriorament de la funció renal

La prevalença de la inadequació posològica en aquest grup va ser del **15,53% IC95% 14,47–16,61**. Això vol dir que aproximadament un de cada cinc medicaments estava mal ajustat o contraindicat i per tant originava un PRM de seguretat en el pacient que podia desencadenar un RNM.

Pel que fa als principis actius que han causat més PRM als pacients estan representats a la figura 5. Cal destacar el subgrup terapèutic C09 amb els principis actius enalapril i olmesartan com a responsables d'un 23,14% dels PRM detectats i intervinguts. També destacar l'àcid acetil sal·licílic, grup terapèutic B01, amb un 8% i lorazepam, lormetazepam i triazolan del grup terapèutic N05 amb un 9,1%.

Per avaluar l'eficàcia de les intervencions en l'estudi anaític vam utilitzar la tècnica de l'anàlisi per

Taula 5. Descripció de la població amb disminució de la funció renal amb relació al sexe

	Dones (103)	Homes (71)	Total (174)	P
EDAT (anys)	81,01±7,46	80,51±6,99	80,80±7,26	NS
PES (kg)	61,87±10,68	73,87±10,07	6,77±11,97	p<0,001
TALLA (m)	1,54±0,07	1,66±0,08	1,59±0,09	NS
IMC (Kg/m^2)	26,01±4,23	26,64±3,06	26,27±3,80	NS
PAS (mm Hg)	136,28±19,21	132,45±17,84	134,74±18,70	NS
PAD (mm Hg)	75,81±12,01	73,87±12,64	75,03±12,57	NS
CREATININA (mg/dl)	0,99±0,28	1,49±1,10	1,19±0,77	p<0,001
COMORBIDITATS				
HTA	70,9% (73)	67,6% (48)	69,5% (121)	NS
DIABETIS	13,6% (14)	8,5% (6)	11,5% (20)	NS
DISLIPÈMIA	42,7% (44)	29,6% (21)	37,4% (65)	NS
TIROIDES	9,7% (10)	1,4% (1)	6,3% (11)	p<0,05
MCV	19,4% (20)	29,6% (21)	23,6% (41)	NS
SUP. CORPORAL (m^2)	1,61±0,16	1,84±0,16	1,70±0,19	NS
MDRD (ml/min/1,73m^2)	61,34±14,66	59,79±20,05	60,71±17,05	NS
CG (ml/min)	45,18±11,19	46,90±15,22	45,88±12,97	NS
CG-SG (ml/min/1,73m^2)	48,33±11,46	45,21±13,92	47,06±12,58	NS
Nombre Medicaments totals	6,29±3,29	6,25±2,97	6,28±3,15	NS
Nombre Med. restricció renal	3,54±2,13	3,51±1,97	3,53±2,06	NS

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 157

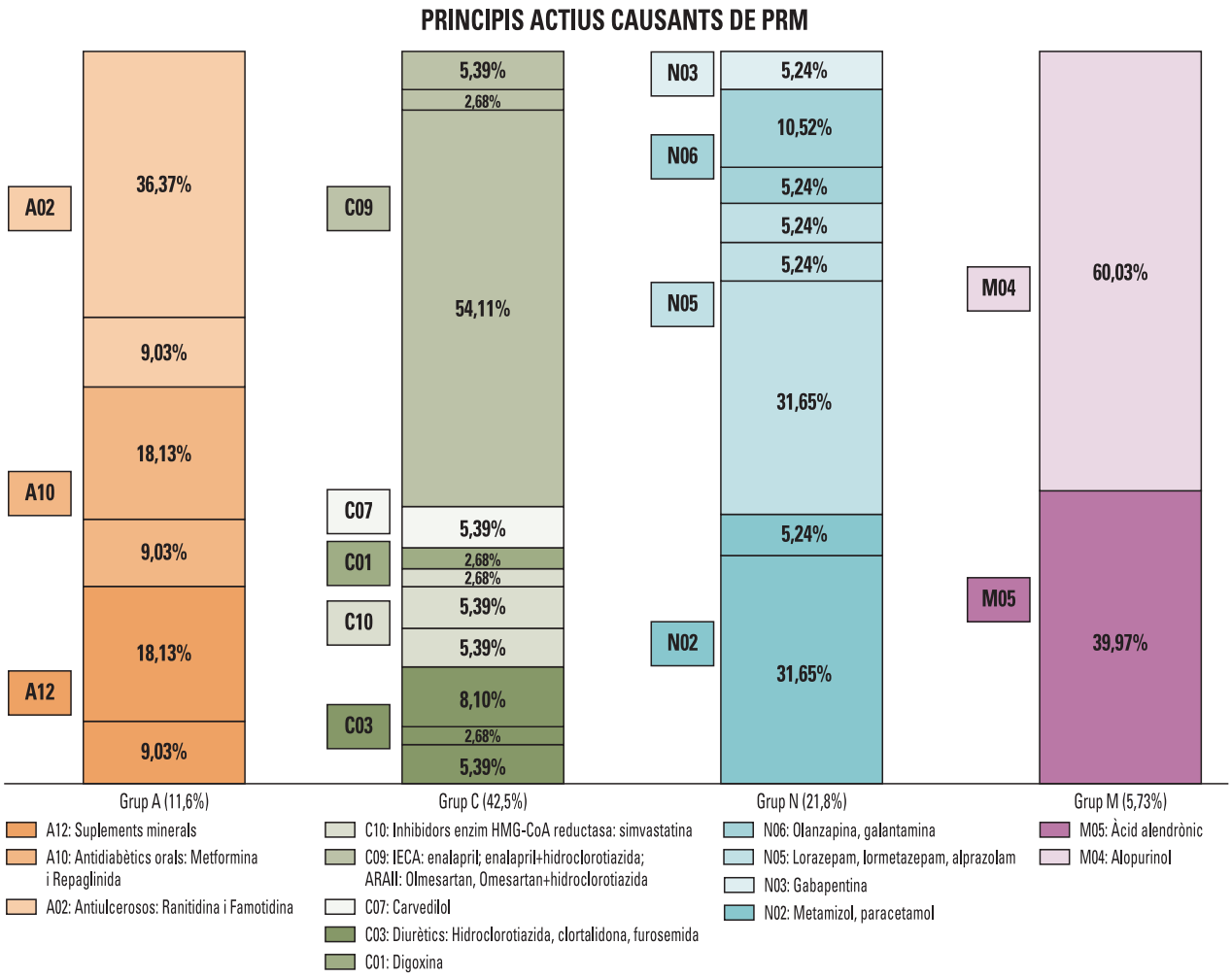


Figura 5. Principis actius causants de PRM en el grup d'intervenció.

intenció de tractar, és a dir, tots els casos en què el metge no havia respost no van ser exclosos de l'anàlisi sinó que van ser tractacts com si el metge no hagués acceptat la intervenció (pitjor situació), és a dir, que quan el metge no havia respost no es va considerar cap canvi en els PRM ni en el % d'inadequació posològica en cada un dels casos.

Vam fer un total de 167 intervencions sobre un total de 139 pacients en el grup intervenció (1,2 intervencions/pacient) que varen ser més freqüents entre les dones (88 dones contra 51 homes $p<0.05$). Hi van haver 35 pacients als quals es va decidir no intervenir, bé perquè no presentaven cap PRM, bé perquè no es va considerar oportú incloure'ls en el programa de seguiment fàrmac terapèutic. Un 24,5% dels pacients van ser derivats als metges. En aquests casos la presència de PRM en els pacients era clara i es van fer 38 recomanacions d'ajust de dosis sobre els 34 pacients. Les recomanacions als metges van ser en un 26,5% ampliar l'interval entre dosis, en un 57,9% disminuir les dosis i en un 15,8% canviar de medicament ja que estava contraindicat en el pacient segons les recomanacions de les diferents fonts consultades (fig. 6).

Els farmacèutics van incloure un total de 129 pacients en el programa de seguiment fàrmac terapèutic per vigilar en primer lloc els casos en què la recomanació d'ajust era la vigilància del pacient, en segon lloc qualsevol canvi o introducció de nous medicaments als pacients amb deteriorament de la funció renal i en tercer lloc fer el seguiment de la funció renal per si empitjorava i era necessari fer algun ajust posològic.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 158

Taula 6. Comparació entre el grup control i d'intervenció

	Grup Control	Grup Intervenció	Total	P
SEXE % (N)				
Femení	68,7% (121)	59,2% (103)	64,0% (224)	NS
Masculí	31,3% (55)	40,8% (71)	40,7% (126)	
Total	100% (176)	100% (174)	100% (350)	
EDAT (anys)	83,34±6,92	80,8±7,26	82,08±7,19	p<0,01
PES (kg)	65,53±12,12	66,77±11,97	66,14±12,04	NS
TALLA (m)	1,57±0,09	1,59±0,09	1,58±0,09	NS
IMC (Kg/m^2)	26,41±3,96	26,27±3,80	26,34±3,83	NS
PAS (mm Hg)	130,74±17,30	134,74±18,70	132,53±18,02	NS
PAD (mm Hg)	71,53±11,27	75,03±12,27	73,10±11,83	p<0,05
CREATININA (mg/dl)	1,08±0,39	1,19±0,77	1,14±0,60	NS
COMORBIDITATS				
HTA	72,2% (127)	69,5% (121)	70,9% (248)	NS
DIABETIS	23,9% (42)	11,5% (20)	17,7% (62)	p<0,05
DISLIPÈMIA	39,8% (70)	37,4% (65)	32,6% (135)	NS
TIROIDES	5,7% (10)	6,3% (11)	6,0% (21)	NS
MCV	30,7% (54)	23,6% (41)	27,1% (95)	NS
IR	10,2% (18)	8,0% (14)	9,1% (32)	NS
SUP. CORPORAL (m^2)	1,68±0,19	1,70±0,19	1,69±0,19	NS
MDRD (ml/min/1,73m^2)	61,72±16,48	60,71±17,02	61,22±16,74	NS
CG (ml/min)	45,03±12,09	45,88±12,97	45,45±12,52	NS
CG-SG (ml/min/1,73m^2)	46,29±11,57	47,06±12,58	46,67±12,07	NS
Nombre Medicaments totals	7,26±2,91	6,28±3,15	6,77±3,07	p<0,01
Nombre Med. restricció renal	3,98±1,99	3,53±2,06	3,75±2,03	NS
Nombre PRM	0,65±1,03	0,50±0,95	0,57±0,99	NS
Inadequació posològica	17,54±28,33	15,53±29,13	16,54±28,65	NS
Presència PRM	36,9%(65)	28,7%(50)	32,9%(115)	NS

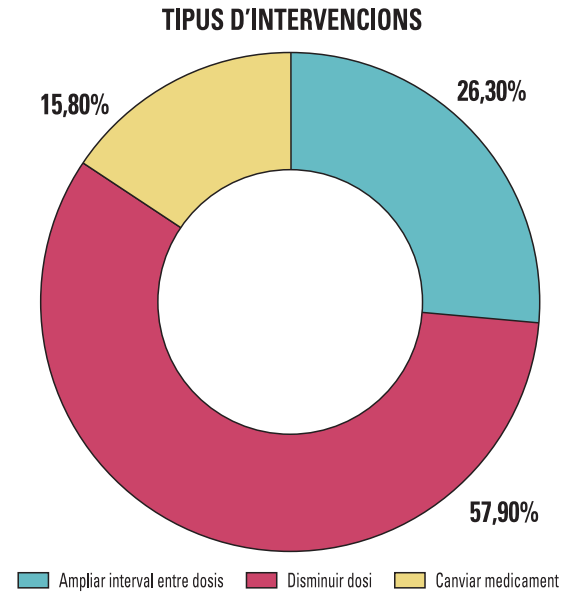


Figura 6. Tipus d'intervencions derivades als metges.

El 31,4% de les intervencions van ser acceptades i per tant van donar lloc a la resolució dels PRM dels pacients. Així, doncs, la **pràctica col·laborativa** entre metges i farmacèutics ha servit per resoldre, en aquest estudi, els PRM de seguretat dels pacients i evitar l'aparició de RNM que empitjoren la qualitat de vida dels pacients i un augment de la despesa sanitària i social i alhora ha millorat la qualitat de la prescripció.

Un 65,7% de les intervencions no van tenir resposta dels metges. Aquest fet fa pensar que s'ha de millorar la col·laboració entre metges i farmacèutics perquè els pacients puguin beneficiar-se de la millor qualitat assistencial possible.[38] Aquesta col·laboració no s'hauria de deixar només a la voluntat dels professionals sanitaris i per a casos puntuals de projectes professionals, sinó que hauria de ser propiciada per les autoritats dels àmbits professionals, universitaris i

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 159

Un de cada tres pacients atesos a les farmàcies participants en l'estudi, presentava al menys un PRM de seguretat que necessitava ajust posològic

sanitaris. Finalment, en un 2,9% dels casos les intervencions no varen ser acceptades.

Aquestes intervencions han permès **disminuir** en el grup intervenció el **nombre de PRM pre i post intervenció** que va passar d'una mitjana de 0,5 PRM/pacient a l' inici a 0,16 PRM/pacient després de la intervenció dels farmacèutics (IC 95% de la diferència 0,208 – 0,470 p < 0,001). També va **disminuir la inadequació posològica** d'un 15,53% de mitjana a un 5,15% (IC 95% de la diferència 6,46 – 14,28 p<0,001) i el **percentatge de pacients amb PRM** d'un 28,7% IC95% 22,01-35,45 a l' inici (un de cada tres pacients) a un 11,49% IC95% 6,77-16,21 (un de cada 10) (p < 0,001).

En comparar les característiques inicials dels dos grups inclosos en l'estudi experimental es pot esmentar com mostra la taula 6 que ambdós grups varen ser comparables a la majoria de les variables estudiades. Especialment cal destacar que inicialment no hi havia diferències estadísticament significatives relatives a les variables de resultat de l'estudi com la inadequació posològica i el nombre de PRM. La resta de variables no van presentar diferències entre ambdós grups excepte en l'edat, valors de PAD, nombre total de medicaments i percentatge de diabètics. Els dos grups presentaven una alta homogeneïtat a l'inici de l'estudi. Aquest fet és important ja que l'estudi no feia una assignació aleatòria dels pacients als grups control i intervenció.

La taula 7 mostra els resultats obtinguts en les variables de resposta (mesurades com a variables quantitatives) o de mesura de l'eficàcia de les intervencions dels farmacèutics.

L'eficàcia de la intervenció dels farmacèutics queda demostrada ja que s'obtenen unes **diferències estadísticament significatives** (p<0,001) en comparar els grups estudiats tant pel que fa a la **disminució del nombre de PRM** com a la **disminució de la inadequació posològica** en el grup d'intervenció en comparació al grup de control.

Les dades de la inadequació posològica descrites a la bibliografia oscil·len bastant segons els diferents autors (24,25,26), però donen una idea de la magnitud d'aquesta problemàtica. D'altra banda, les dades de l'impacte de les intervencions dels farmacèutics són prou bones i, en general, l'acceptació dels metges de les recomanacions dels farmacèutics és molt elevada.

Una de les limitacions d'aquest estudi ha estat la baixa resposta dels metges a les recomanacions dels farmacèutics ja que només una de cada tres interven-

Taula 7. Comparació del nombre de PRM i el % d'inadequació posològica entre el grup control i la intervenció

	N	Mitjana IC95%	T Student	Mitjana diferència IC 95%	P
Nombre PRM preintervenció					
Grup control	176	0,65 (0,50-0,80)	1,395	0,15 (0,06; 0,36)	NS
Grup intervenció	174	0,50 (0,36-0,64)			
Nombre PRM post-intervenció					
Grup control	176	0,65 (0,50-0,80)	5,630	0,49 (0,32; 0,66)	<0,001
Grup intervenció	174	0,16 (0,09-0,24)			
% Inadequació preintervenció					
Grup control	176	17,54 (13,34-21,74)	0,654	2,00 (4,04; 8,03)	NS
Grup intervenció	174	15,54 (11,18-19,89)			
% Inadequació postintervenció					
Grup control	176	17,54 (13,34-21,74)	5,001	12,38 (7,51; 17,25)	<0,001
Grup intervenció	174	5,16 (2,68-7,63)			

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 160

cions ha trobat resposta. Però quan els metges han respost, gairebé en tots els casos les intervencions han estat acceptades. L'eficàcia de les intervencions dels farmacèutics hauria estat molt més alta amb una millor col·laboració entre els professionals sanitaris. Els beneficiaris d'aquesta col·laboració són els pacients (els seus resultats de salut milloren), el sistema sanitari (s'estalvien costos directes i indirectes a causa de l'ús inadequat dels medicaments) i la societat en general (guanyem uns ciutadans més sans i més recursos disponibles).

Un aspecte que aquest estudi no avalua però que seria per a reflexionar és el cost de la implantació d'aquest servei professional. En aquest estudi la mitjana de temps per pacient esmerçat en l'entrevista clínica ha estat de 18,7min ± 6,7 min i en la fase d'estudi dels medicaments i la complementació de l'informe d'intervenció ha estat de 37,1 min ± 23,1 min. En un proper estudi caldria valorar com s'hauria de remunerar la implantació d'aquest servei professional.

CONCLUSIONS

En aquest estudi, la població de 65 anys o més, polimedicada, atesa a les farmàcies comunitàries presenta una **prevalença de necessitat d'ajust posològic dels medicaments que utilitzen que oscil·la entre un 14% i un 21%,** calculada amb un interval de confiança del 95%.

En la població estudiada s'han trobat discrepàncies en els valors del filtrat glomerular estimats per les diferents fórmules aplicades en l'estudi que mostren que hi han diferències individuals que fan necessari aplicar les dues fórmules per determinar l'ajust posològic amb més fiabilitat i exactitud.

Un de cada dos medicaments que utilitzen els pacients de 65 anys o més atesos a les farmàcies comunitàries d'aquest estudi, presenten alguna **restricció d'ús** en cas de **deteriorament de la funció renal.**

Un de cada tres pacients de 65 anys o més amb disminució de la funció renal, atesos a les farmàcies participants a l'estudi, presentava almenys **un PRM de seguretat** a causa d'una contraindicació o una pauta o dosi inadequades. Les **intervencions** dels **farmacèutics** en aquest estudi han **reduït** la presència de **PRM i l'han situat** en **un de cada deu pacients**.

Les **intervencions farmacèutiques** fetes en aquest estudi han permès **reduir** la mitjana de **la inadequació posològica** dels medicaments un 10,38% i la mitjana del **nombre de PRM** per pacient en 0,34.

Aquest **servei** ha permès **incloure** en el **programa de seguiment** fàrmacoterapèutic de les farmàcies participants 129 pacients amb disminució de la funció renal que necessitaven una **vigilància més acurada en l'ús de la medicació.**

Aquest estudi ha permès **assajar el desenvolupament d'aquest servei d'atenció farmacèutica** que vetlla per **l'ús segu**r dels **medicaments** en els **pacients** en l'àmbit assistencial de la **farmàcia comunitària.**

BIBLIOGRAFIA

(1) Kusumota L, Rodrigues SA, Marques S. Ederly persons with chronic kidney failure: health status alterations. Rev Lat Am Enfermagem 2004;12(3):525-532.

(2) Vila A, San Jose A, Roure C, Armadans L, Vilardell M, Grupo para el estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Prospective multicenter study of adverse drug reactions in hospitalized elderly patients. Med Clin (Barc) 2003 May 3;120(16):613-618.

(3) Levenson SA, Saffel D. The consultant pharmacist and the physician in the nursing home: roles, relationships, and a recipe for succes. Consult Pharm 2007;22(1):71-82.

(4) Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician 2007 May 15;75(10):1487-1496.

(5) Armijo JA, Gonzalez Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. In: Farmaindustria, editor. El ensayo clínico en España Barcelona; 2001. p. 161-162,190.

(6) Garcia Cebrian F. La seguridad dels paciente y la colaboración entre médicos y farmacéuticos. SEMERGEN - Medicina de Familia 2006;32(2):55-57.

(7) COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharm 2007;48(1):5-17.

(8) Foro de Atención Farmacéutica. Documento de consenso. 2008;Madrid.

(9) Martin MT, Codina C, Tuset M, Carbé X, Nogué S, Ribas J. Drug related hospital admissions. Medicina clínica 2002;118(6):205-10.

(10) Steinman MA, Seth Landefeld C, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People. J Am Geriatr Soc 2006;54(10):1516-1523.

(11) Gómez Carracedo A, Baztán Cortés JJ. Métodos de evaluación de la función renal en el paciente anciano: fiabilidad e implicaciones clínicas. Revista Española de Geriatría y Gerontología 2009 10;44(5):266-272.

(12) Bonal J, Bonafont X. Ajustament de la dosi de medicaments en els malats amb insuficiència renal. BIT 2007;19(4):19-24.

(13) Bayes B, Romero C. Cardiovascular disease and chronic renal failure or vice versa. Med Clin (Barc) 2008;131(2):60-62.

(14) Fernandez-Vega F, Marin Iranzo R. Función renal en el anciano: el pago del tiempo. 2009.

(15) Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. Nefrologia 2010;30(1):78-86.

(16) Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. Nefrologia 2008;28(3):273-282.

(17) Fontseré Baldellou N, Bonal i Bastons J, Romero González R. Métodos para la estimación de la función renal. Medicina Clínica 2007 10;129(13):513-518.

(18) Jabary NS, Martín D, Muñoz MF, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. Nefrologia 2006;26(1):64-73.

(19) Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related Problems in CKD. Advances in Chronic Kidney Disease 2010 9;17(5):404-412.

(20) Hepler C, Strand L. Opportunities and responsabilities in Pharmaceutical Care. Am J Hosp Pharm 1990;47:533-543.

(21) Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica. 2001;Madrid.

(22) Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Travé P, Peñarrubia-María MT, Ruiz M, March- Pujol M. Community pharmacist intervention in depressed primary care patients (PRODEFAR study): randomized controlled trial protocol. BMC Public Health 2009;9:284.

(23) Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Nefrologia 2006;26(6):658-665.

(24) Alvarez Arroyo L, Climent Grana E, Bosacoma Ros N, Roca Merono S, Perdiguero Gil M, Ordovas Baines JP, et al. Assessment of a pharmaceutical interventional programme in patients on medications with renal risk. Farm Hosp 2009 May 1;33(3):147-154.

(25) Abajo del Álamo C, García Rodicio S, Casado Pérez J, Ausín Pérez ML, Catalá Pindado MA. Prevención de acontecimientos adversos mediante ajuste posológico renal en pacientes ancianos institucionalizados. Revista Española de Geriatría y Gerontología 2009 1;44(1):34-37.

(26) Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. Ann Pharmacother 2009 Oct;43(10):1598-1605.

(27) Patel HR, Pruchnicki MC, Hall LE. Assessment for chronic kidney disease service in high-risk patients at community health clinics. Ann Pharmacother 2005 Jan;39(1):22-27.

(28) Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group—a cautionary tale. Nephrol Dial Transplant 2007 Oct;22(10):2894-2899.

(29) Hassan Y, Al-Ramahi R, Abd Aziz N, Ghazali R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. Ann Acad Med Singapore 2009 Dec;38(12):1095-1103.

(30) Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. Am J Health Syst Pharm 2009 Jan 15;66(2):154-161.

(31) Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH,3rd. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. Am J Geriatr Pharmacother 2008 Aug;6(3):153-160.

(32) Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH,3rd. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. Clin Pharmacol Ther 2009 Nov;86(5):468-470.

(33) Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH,3rd. Estimating glomerular filtration rate with a modification of diet in renal disease equation: implications for pharmacy. Am J Health Syst Pharm 2007 Mar 15;64(6):652-660.

(34) Peña Porta JM, Blasco Oliete M, de Vera Floristan CV. Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en atención primaria. Atención Primaria 2009 11;41(11):600-606.

(35) Gómez Navarro R. Función renal en hipertensos y/o diabéticos mayores de 65 años. SEMERGEN - Medicina de Familia 2008 4;34(4):167-172.

(36) Gómez-Marcos MA, Cea Calvo L, Marcos Rodríguez A, Ollauri Nevares A, Rodríguez Ávila Z, García-Ortiz L. Prevalencia de lesión renal en pacientes hipertensos atendidos en las consultas de Atención Primaria. Hipertensión y Riesgo Vascular 2010 10;27(5):187-194.

(37) Parody Rúa E, Segu Tolosa JL. Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. Atención Primaria 2005 5; 35(9):472-477.

(38) Federación Internacional Farmacéutica (FIP). Declaración de Política de la FIP sobre Práctica Farmacéutica de colaboración Interprofesional (Práctica Colaborativa Farmacéutica). Available at: www.fip.org/statements, 2010.

Tenen la mateixa **professió**
Una d'elles és més **professional**



més formats, més professionals

COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 163

RISC DE FRACTURES ASSOCIAT A MEDICAMENTS. ESTUDI DE CASOS I CONTROLS

M.Q. GORGAS[1], I. LÓPEZ[2]

[1]Directora del Servei de farmàcia del Consorci Sanitari Parc Taulí de Sabadell,
[2]Llicenciada en Farmàcia.

INTRODUCCIÓ

Les fractures per fragilitat òssia, que són aquelles que es produeixen per traumatismes de poca energia (ex. caigudes des de la posició de bipedestació o menors), constitueixen un problema de salut pública important que implica una taxa elevada de morbiditat i mortalitat i representa una utilització àmplia de recursos sanitaris.

Aquestes fractures són molt freqüents en les persones d'edat avançada i afecten la meitat de les dones i un terç dels homes més grans de 50 anys.(1) Sovint s'associen a l'osteoporosi(2) que es defineix com la malaltia de l'esquelet caracteritzada per una resistència òssia disminuïda que predisposa a la fractura per un estrés mecànic relativament feble. El concepte de resistència òssia comprèn densitat mineral i qualitat òssia.(3) Les fractures osteoporòtiques passen en moltes zones del cos, no obstant, les localitzacions més freqüents (segons l'edat) són maluc, vèrtebres i canell (fractura de Colles).(4)

Les complicacions associades a les fractures representen la cinquena causa de mort en el món desenvolupat i es calcula que, cada any, més del 30% de les persones més grans de 65 anys experimentaran almenys una caiguda que pot generar una fractura.(5) En el nostre medi, un 30-55% de les caigudes de persones de més de 65 anys tenen com a resultat lesions menors i aproximadament un 6% provoquen fractures amb una quarta part de fractures de maluc.(6)

Els fàrmacs, sobretot la polimedicació,(7,8) poden afavorir-ne l'aparició ja que incrementen la freqüència de caigudes pels efectes secundaris que tenen o perquè disminueixen la massa òssia pel mecanisme d'acció. La utilització de determinats fàrmacs pot incrementar el risc de fractures de manera indirecta, no relacionada amb el metabolisme ossi. Així, hi ha fàrmacs que debiliten la musculatura, poden produir hipotensió o afavorir síncopes, o reduir l'estat d'alerta, l'equilibri o els reflexos i afavorir les caigudes de subjectes que prèviament tenien un os debilitat, amb la conseqüència final de fractura per fragilitat. Entre els fàrmacs associats de forma significativa a un augment de risc de caigudes i a conseqüència de fractures hi ha hipnosedants, antidepressius, antipsicòtics i opioides, que produeixen una disminució de l'estat d'alerta, falta de vigilància, disminució de reflexos i confusió i un alentiment o una reducció de la sensibilitat dels reflexos propioceptius que poden convertir un desequilibri en caiguda.(5) A més, hi ha fàrmacs com els antihipertensius que afavoreixen la hipotensió ortostàtica i, per tant, una predisposició a caigudes en els avis proporcional al nombre de medicaments que consumeixen.(9-11)

La utilització de determinats fàrmacs pot incrementar el risc de fractures de manera indirecta

D'altra banda, alguns fàrmacs poden afectar el metabolisme ossi i causar una pèrdua de massa òssia que pot agreujar una osteoporosi prèvia o desencadenar-la, sobretot quan la medicació va associada a altres factors de risc, augmenta la probabilitat de fractures per fragilitat òssia.(5,12) Els fàrmacs més coneguts que contribueixen de forma important a la pèrdua de massa òssia són els glucocorticoides que produeixen un efecte directe sobre el metabolisme ossi i afavoreixen la resorció i inhibeixen la formació d'os nou. També han demostrat un efecte negatiu sobre el metabolisme ossi els antiepilèptics, els inhibidors de l'aromatasa, els anàlegs gnRH, els antiretrovirals, els immunosupressors, les hormones tiroïdals i els anticoagulants.(5)

Fa poc temps s'han identificat nous fàrmacs o grups de fàrmacs: les glitazones, els antidepressius

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 164

inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS), el inhibidors de la bomba de protons (IBP) i els bifosfonats, com a factors de risc de fractures a conseqüència d'una alteració del metabolisme mineral ossi.

Diversos estudis[12-19] han mostrat que les tiazolidindiones o glitazones (rosiglitazona, pioglitazona) poden augmentar el risc de fractures en pacients tractats un any o més ja que sembla que poden reduir la formació d'osteoblast i afavorir la diferenciació d'osteoclast i amb això, la resorció òssia.

Els ISRS també s'han associat a una densitat mineral òssia menor (DMO) i a un augment del risc de fractures[20-22] ja que s'ha demostrat que els fàrmacs que bloquen el transport de serotonina (ISRS) redueixen significativament la DMO.[23-25] En alguns estudis, però, el risc de fractures era semblant entre els usuaris d'ISRS i els d'antidepressius tricíclics.[23,26-30]

La utilització d'IBP més de cinc anys seguits ha mostrat un increment del risc de fractures[31-38] probablement a causa de la supressió de la secreció àcida gàstrica que podria reduir l'absorció gastrointestinal de calci i a llarg termini augmentar la pèrdua de massa òssia i el risc de fractura. No obstant això, els IBP només frenen l'absorció de carbonat de calci i no altres sals i, per tant, s'han suggerit altres mecanismes d'acció encara no del tot investigats.[33,37,39] Tanmateix, quan la població d'estudi es restringia a pacients que no presentaven factors majors que fan augmentar el risc de fractura de maluc no es va poder confirmar l'increment del risc.[21,40,41]

Per acabar, resulta paradoxal que últimament els bifosfonats, fàrmacs més utilitzats en la prevenció de fractures osteoporòtiques, també s'hagin relacionat amb un increment del risc de fractures quan se'n fa un ús de més de 5 anys.[42-46] S'ha proposat que l'efecte sobre el recanvi ossi indueix unes alteracions de la remodelació estructural de l'os que sembla afavorir un tipus de fractures poc habituals quan són utilitzats de manera prolongada. Aquestes fractures tenen un patró radiològic típic de fractura horitzontal del fèmur amb hipertròfia de la diàfisi cortical i ocorren de forma independent dels valors de DMO.[44,47-50] No obstant això, una metaanàlisi de diversos estudis amb alendrònic o zolendrònic no van trobar un increment significatiu del risc de fractures atípiques fins i tot en dones tractades amb bifosfonats més de 10 anys.[51] Fa poc, l'associació entre aquest tipus de fractures i els bifosfonats ha estat qüestionada, i s'ha suggerit que aquestes fractures simplement fossin un subtipus poc freqüent de fractura osteoporòtica de fèmur amb una excessiva supressió del remodelatge ossi, que provoca un os fràgil i trencadís malgrat un augment de la DMO,[47,52,53] o bé que fos una manifestació d'una malaltia metabòlica òssia rara (hipofosfatàsia de l'adult) amb l'exposició coincident amb bifosfonats.[42,54]

MATERIAL I MÈTODES

Disseny

Estudi observacional descriptiu, retrospectiu de casos i controls de base hospitalària, unicèntric, per fer una estimació del risc de fractures de maluc o pelvis en funció de l'exposició a medicaments: glitazones, antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina, inhibidors de la bomba de protons i bifosfonats.

Objectius

Principal

Avaluar la relació entre l'exposició crònica a fàrmacs, amb èmfasi especial en les glitazones, ISRS, IBP i bifosfonats, i el risc de fractures en els pacients que acudeixen al servei d'urgències de l'hospital Parc Taulí amb una fractura de maluc o pelvis per fragilitat òssia.

Específics

- Descriure les característiques demogràfiques i la prevalença de factors de risc coneguts per fractures de fragilitat òssia dels pacients amb fractura de maluc o pelvis per fragilitat òssia atesos al servei d'urgències d'un hospitalari terciari del Vallès Occidental est i dels controls respectius.
- Identificar potencials associacions de risc de fractures de maluc o de pelvis per fragilitat a partir de l'estudi de les exposicions farmacològiques prèvies a la data índex en la població estudiada, amb especial èmfasi amb les glitazones, ISRS, IBP i bifosfonats.
- Estudiar la relació dels potencials factors de risc farmacològics amb les característiques demogràfiques i els factors de risc de fractura de maluc o pelvis per fragilitat coneguts en la població estudiada.
- Comparar les troballes en la nostra població amb les referides en estudis d'altres entorns.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 165

Població en estudi

Vam seleccionar tots els pacients de 50 a 95 anys que l'any 2010 havien anat al servei d'urgències de la Corporació Sanitària Parc Taulí amb una fractura de maluc o pelvis per fragilitat òssia. Per a cada cas vam seleccionar dos controls amb una edat similar i mateix gènere que el del cas, que havia anat al servei d'urgències en el mateix període que el seu cas corresponent, amb un motiu de consulta principal no relacionat amb una fractura òssia, amb motius d'admissió independents de les exposicions en estudi i sense patologies associades positivament o negativament amb les exposicions objecte d'estudi. Tant per als casos com per als controls a partir de la historia clínica electrònica del pacient de l'hospital i d'atenció primària vam registrar els antecedents personals, factors de risc d'osteoporosi i tractament farmacològic rebut en els últims 10 anys. Les dades de consum de medicaments les vam obtenir de la base de dades de prescripció del Institut Català de la Salut d'acord amb el CIP (codi personal de la targeta sanitària). Totes les fractures per fragilitat incloses a l'estudi van ser validades per un traumatòleg per confirmar que es tractava d'una fractura per fragilitat.

Mida de la mostra

La mida de la mostra va ser calculada amb l'assumpció d'una exposició del 40% per a la més prevalent (IBP) en el grup de control; una mostra de 140 casos i 280 controls permetria detectar un increment de risc de fractura per fragilitat de l'1,83 o superior per a aquesta exposició, amb una protecció davant de l'error de tipus 1 del 5% i un poder del 80%. Assumint unes possibles pèrdues del 10% de pacients el nombre de casos a incloure era de 156 i de 312 controls.

Aspectes ètics

L'estudi va ser aprovat pel comitè ètic d'investigació clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí i pel comitè ètic d'investigació clínica de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol.

Anàlisi estadística

Variable primària

La variable principal la vam definir com el risc de fractura per fragilitat en funció de les exposicions farmacològiques d'interès, és a dir, en funció de l'exposició crònica (6 mesos o més) a glitazones, ISRS, IBP i bifosfonats. Per a aquesta variable vam analitzar tant el risc associat a qualsevol exposició prèvia, independentment de la durada, com la dosidependència en funció de la durada de l'exposició i de la dosi acumulada.

Vam explorar les finestres de risc de l'exposició en funció del temps des de l'inici de l'exposició fins a la fractura, i en funció del temps sense medicació fins a la fractura, en el cas d'exposicions passades. Tant per a les utilitzacions de medicaments discontínues o intermitents com per a les continuades, vam calcular l'exposició total acumulada que s'ha utilitzat en l'anàlisi de sensibilitat per al càlcul de riscos.

L'avaluació dels medicaments com a factors de risc de fractura la vam fer mitjançant mètodes multivariants basats en models de regressió logística condicional. Les associacions estan expressades com a estimacions de riscos ajustades per edat i sexe i l'interval de confiança del 95% per als grups d'exposició definits i els complementaris. Vam fer el test de tendència per avaluar l'associació dels riscos amb relació a increments i decrements d'exposició avaluada en tercils quan la freqüència de l'exposició ho permetia.

Variables secundàries

Les variables secundàries incloses van ser les següents: edat, sexe, IMC, antecedent de fractura prèvia (no traumàtica), consum de tabac: fumador actiu, exfumador o mai fumador, antecedents d'artritis reumatoide, de diabetis tipus I, d'osteoporosi secundària a osteogènesi imperfecta en adults, hipertiroïdisme crònic no tractat, hipogonadisme o menopausa prematura <45 anys, malnutrició crònica o malabsorció i malaltia crònica del fetge, consum d'alcohol >30g/dia, DMO baixa coneguda.

Les associacions estan expressades com a estimacions de riscos ajustades per edat i sexe i un interval de confiança del 95%. En general, les anàlisis van ser de tipus exploratori, amb cerca d'associacions desconegudes.

Per a la descripció de variables continues vam utilitzar la mitjana, la mediana, la desviació estàndard i l'interval de confiança del 95%. Per a la descripció de variables categòriques, utilitzàrem el nombre i el percentatge de pacients per categoria de resposta. En l'ús de medicaments en cada població vam fer una descripció quantitativa dels temps d'exposició quan

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 166

teníem aquesta informació i vam calcular el risc associat a cada exposició mitjançant una regressió logística condicional ajustada per edat i sexe.

Per a l'anàlisi de les dades vam fer servir el paquet estadístic SAS System, versió 9.2.

RESULTATS

La recollida de dades de l'estudi es va fer de forma retrospectiva a partir del registre de pacients de 50 a 95 anys atesos al servei d'urgències de la Corporació Sanitària Parc Taulí, l'any 2010. Aquest període va donar un total de 165 casos i 330 controls. Un cop obtinguts els registres de medicació corresponents, vam haver d'excloure tres casos i sis controls per manca d'informació farmacològica. Finalment, vam estudiar un total de 486 pacients (162 casos i 324 controls). Tres quartes parts de la població eren dones, i la mitjana d'edat era molt avançada, de 82 anys, amb gairebé dos terços de la població per sobre de 80 anys (taula 1). Atès que el disseny era de comparació aparellada, no hi van haver diferències d'edat ni sexe entre els grups estudiats.

Pel que fa a les característiques morfomètriques, la talla va ser significativament més alta en els controls, i hi va haver una tendència a deixar que tant el pes com l'índex de massa corporal fossin més baixos en els casos. Si mirem la distribució per sexe, veiem que el pes és relativament elevat sobretot en les dones i això fa que l'IMC presenti una distribució desplaçada cap a la dreta (més individus d'IMC més alt).

Pel que fa als hàbits tòxics, no es van observar diferències significatives entre casos i controls en l'antecedent de consum d'alcohol o tabac, ni en la quantitat d'alcohol consumida en un o altre grup (taula 2).

Taula 1. Població estudiada. Dades demogràfiques

Característica		CONTROLS			CASOS		
		N	%	IC95%	N	%	IC95%
Gènere	Dona	248	76,5	[71,5 - 81,1]	124	76,5	[69,3 - 82,8]
	Home	76	23,5	[18,9 - 28,5]	38	23,5	[17,2 - 30,7]
Edat	[51-80]	110	34	[28,8 - 39,4]	55	34	[26,7 - 41,8]
	[81-87]	118	36,4	[31,2 - 41,9]	59	36,4	[29,0 - 44,3]
	[88-95]	96	29,6	[24,7 - 34,9]	48	29,6	[22,7 - 37,3]
		Mitjana	**DE**		**Mitjana**	**DE**	
Edat		82,25	8,7	81,3 a 83,2	82,25	8,7	80,9 a 83,6
Pes		68,93	13,56	67,5 a 70,4	66,03	12,53	64,1 a 68
Talla		155,17	8,96	154,2 a 156,2	152,61	7,66	151,4 a 153,8
IMC		28,86	5,68	28,2 a 29,5	27,89	5,21	27,1 a 28,7

Taula 2. Població estudiada. Hàbits t`òxics

Característica		CONTROLS		CASOS			
		N	%	N	%	OR	IC 95%
Hàbit tabàquic	No fumador	284	87,7	145	89,5	1	–
	Fumador actiu	10	3,1	8	4,9	1.46	[0.55 -3.91]
	Ex fumador	30	9,3	9	5,6	0.55	[0.23 - 1.28]
Consum alcohol	No bevedor	300	92,6	152	93,8	1	–
	Bevedor lleu	23	7,1	7	4,3	0.65	[0.27 - 1.56]
	Bevedor moderat	1	0,3	3	1,9	5.21	[0.53 - 50.85]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 167

Pel que fa als antecedents de factors de risc de fractures per fragilitat a la població estudiada, apareixen a la taula 3.

L'antecedent de fractura prèvia i d'osteoporosi es va referir molt més entre els casos que entre els controls, amb diferències significatives i un increment del risc associat a la presència de l'antecedent. Cap altre antecedent va mostrar diferències significatives entre els grups, si bé hi va haver una discreta tendència cap un augment del risc associat a l'antecedent de malaltia hepàtica crònica i a la referència a menopausa precoç a la història clínica.

La localització de les fractures en els casos està descrita a la taula 4. La fractura més prevalent va ser la de maluc tant en homes com en dones. La de pelvis va tenir molt menys incidencia, sobretot en homes.

La procedència dels controls va ser molt majoritàriament de l'àrea mèdica (82,4%), seguida de malalts quirúrgics (10,8%); la distribució va ser semblant tant en el cas dels homes com en el de les dones (taula 5).

Més d'un terç dels controls van ser malalts el motiu de consulta dels quals era una infecció pulmonar i/o descompensació d'una patologia respiratòria prèvia, o bé un episodi d'insuficiència cardíaca. Un 6% dels casos va ingressar a urgències per una sèrie de símptomes diversos com síndrome tòxica, anèmia o empitjorament de l'estat general que van ingressar sense un diagnòstic específic ja que necessitaven estudi.

Taula 4. Localització de les fractures

Característica	Homes		Dones		Total	
	N	%	N	%	N	%
Pelvis	2	5,3%	25	20,2%	27	16,67%
Fèmur	36	94,7%	99	79,8%	135	83,33%
Total	38	100%	124	100%	162	100,00%

Taula 3. Característiques de la població estudiada: factors de risc de fractures

Característica	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
Antecedent de fractura prèvia	62	19,1	[15,0 - 23,8]	77	47,5	[39,6 - 55,5]	3.83	[2.53 - 5.79]	< 0.001
Artritis reumatoide	2	0,6	[0,1 - 2,2]	1	0,6	[0,0 - 3,4]	1	[0,09 - 11,11]	1.000
Osteoporosi	12	3,7	[1,9 - 6,4]	24	14,8	[9,7 - 21,2]	4.52	[2.20 - 9.30]	< 0.001
Menopausa precoç	4	1,2	[0,3 - 3,1]	5	3,1	[1,0 - 7,1]	2.55	[0.67 - 9.61]	0.168
Neoplàsia	40	12,3	[9,0 - 16,4]	21	13,0	[8,2 - 19,1]	1.06	[0.60 - 1.86]	0.845
Diabetis	95	29,3	[24,4 - 34,6]	51	31,5	[24,4 - 39,2]	1.11	[0.74 - 1.67]	0.624
Hipertiroïdisme	6	1,9	[0,7 - 4,0]	4	2,5	[0,7 - 6,2]	1.34	[0.37 - 4.82]	0.652
Malnutrició	5	1,5	[0,5 - 3,6]	4	2,5	[0,7 - 6,2]	1.62	[0.43 - 6.10]	0.479
Malabsorció*	2	0,6	[0,1 - 2,2]	0	0	[0,0 - 1,8]	-	-	-
Malaltia hepàtica crònica	11	3,4	[1,7 - 6,0]	10	6,2	[3,0 - 11,1]	1.87	[0.78 - 4.50]	0.162

*El càlcul d'OR no s'aplica en no haver-hi cap cas en la categoria exposada.

Taula 5. Origen dels controls

Servei de procedència	DONA			HOME		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%
Cirurgia general	29	11,7	[8,0 -16,4]	6	7,9	[3,0 -16,4]
Ginecologia i obstetrícia	3	1,2	[0,3 - 3,5]	0	0	[0,0 - 0,0,]
Medicina general	202	81,5	[76,0 - 86,1]	65	85,5	[75,6 - 92,5]
Psiquiatria	0	0	[0,0 - 0,0]	1	1,3	[0,0 - 7,1]
Traumatologia i ortopèdia	14	5,6	[3,1 - 9,3]	4	5,3	[1,5 - 12,9]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 168

Descripció inicial de l'ús de medicaments

Dels 486 subjectes estudiats, un 84% tenien registres corresponents a prescripcions de medicació crònica, actual o passada. Els controls presentaven un nombre significativament superior de medicacions que els casos (taula 6). Les medicacions més freqüentment prescrites, segons el codi ATC van ser les del grup N, seguides de les del grup C, el grup B, el grup M i les del grup R. Hi va haver diferències significatives en la proporció de pacients exposats als fàrmacs dels grups C, R i J, més freqüents entre els controls.

Pel que fa als grups d'interès, les dades d'exposició i les durades referides es descriuen a continuació (taules 8 i 9). No vam observar diferències significatives en la durada de les exposicions en els subjectes exposats a les medicacions, si bé els IBP van mostra una tendència a una exposició més prolongada entre els casos que entre els controls.

Taula 6. Utilització de medicaments en la població estudiada

	Controls N=324	Casos N=162	Total N=486	Significació
Alguna medicació crònica referida	277	132	409	
N. de medicacions/pacient (Mitjana (DE))	11,75 (6,53)	10,74 (6,31)	11,42 (6,47)	P= 0,1024
IC 95%	10,98-12,52	9,66-11-83	10,79-12,05	

Taula 7. Nombre de pacients exposats almenys a un fàrmac inclòs en la categoria

ATC	Descripció: grup anatòmic	Controls N= 324		Casos N= 162			
		N	%	N	%	OR	IC95%
A	Aparell digestiu i metabolisme	230	71	113	69,8	0,94	0,62 - 1,42
B	Sang i òrgans hematopoètics	173	53,4	84	51,9	0,94	0,64 - 1,37
C	Aparell cardiovascular	245	75,6	105	64,8	0,59	0,39 - 0,90
D	Teràpia dermatològica	43	13,3	18	11,1	0,82	0,45 - 1,47
G	T. genitourinària/ hormones sexuals	34	10,5	12	7,4	0,68	0,34 - 1,36
H	Teràpia hormonal	52	16,0	19	11,7	0,69	0,40 - 1,22
J	Teràpia antiinfecciosa via sistèmica	53	16,4	10	6,2	0,34	0,17 - 0,68
L	Teràpia antineoplàstica	7	2,2	2	1,2	0,57	0,12 - 2,76
M	Aparell locomotor	131	40,4	60	37,0	0,87	0,59 - 1,28
N	Sistema nerviós	236	72,8	118	72,8	1,00	0,65 - 1,53
P	Antiparasitari	1	0,3	1	0,6	2,01	0,12 - 32,28
R	Aparell respiratori	112	34,6	36	22,2	0,54	0,35 - 0,84
S	Òrgans dels sentits	81	25	40	24,7	0,98	0,64 - 1,52
V	Diversos	4	1,2	1	0,6	0,50	0,06 - 4,48

Taula 8. Dades d'exposició dels grups farmacològics d'interès

Grups farmacològics d'interès	Controls		Casos	
	N	%	N	%
Antiulcerosos IBP	177	55%	87	54%
Antidepressius ISRS	68	21%	40	25%
Antidiabètics orals tipus glitazona	1	0%	1	1%
Bifosfonats	40	12%	21	13%
Antiulcerosos sistèmics no IBP	12	4%	4	2%
Antidepressius no ISRS	32	10%	20	12%
Antidiabètics orals tipus no glitazona	50	15%	29	18%
Insulines	18	6%	11	7%
Antiosteoporòtics no bifosfonats	58	18%	22	14%

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 169

Taula 9. Dades d'exposició dels grups farmacològics d'interès

Durada de les exposicions als grups farmacològics d'interès	Controls N = 324	Casos N = 162	Total
Antiulcerosos IBP *(p per a la comparació entre grups)*			0,0778
Nombre exposat	177	87	264
Mitjana (dies)	611,34	691,54	637,77
Desviació estàndard (dies)	731,43	702,34	721,63
IC 95% de la mitjana	502,84 - 719,84	541,85 - 841,23	550,32 - 725,22
Antiulcerosos sistèmics no IBP *(p per a la comparació entre grups)*			0,4090
Nombre exposat	12	4	16
Mitjana (dies)	343,17	96,50	281,50
Desviació estàndard (dies)	539,73	91,18	476,92
IC 95% de la mitjana	0,24 - 686,09	-48,59 - 241,59	27,36 - 535,64
Antidepressius ISRS *(p per a la comparació entre grups)*			0,7223
Nombre exposat	68	40	108
Mitjana (dies)	640,31	561,80	611,23
Desviació estàndard (dies)	765,64	629,17	716,10
IC 95% de la mitjana	454,98 - 825,63	360,58 - 763,02	474,63 - 747,83
Antidepressius no ISRS *(p per a la comparació entre grups)*			0,8736
Nombre exposat	32	20	52
Mitjana (dies)	457,22	324,85	406,31
Desviació estàndard (dies)	619,00	295,93	519,38
IC 95% de la mitjana	234,05 - 680,39	186,35 - 463,35	261,71 - 550,90
Antidiabètics orals tipus glitazona *(p per a la comparació entre grups)*			NA
Nombre exposat	1	1	2
Mitjana (dies)	3,00	237,00	120,00
Desviació estàndard (dies)			165,46
Antidiabètics orals tipus no glitazona *(p per a la comparació entre grups)*			0,3171
Nombre exposat	50	29	79
Mitjana (dies)	532,90	613,00	562,30
Desviació estàndard (dies)	759,72	757,07	754,88
IC 95% de la mitjana	316,99 - 748,81	325,03 - 900,97	393,22 - 731,39
Insulines *(p per a la comparació entre grups)*			0,9822
Nombre exposat	18	11	29
Mitjana (dies)	526,00	665,18	578,79
Desviació estàndard (dies)	482,50	687,23	561,02
IC 95% de la mitjana	286,06 - 765,94	203,50 - 1126,87	365,39 - 792,19
Bisfosfonats *(p per a la comparació entre grups)*			0,3061
Nombre exposat	40	21	61
Mitjana (dies)	490,43	697,05	561,56
Desviació estàndard (dies)	564,17	672,26	606,08
IC 95% de la mitjana	309,99 - 670,86	391,04 - 1003,06	406,33 - 716,78
Antiosteoporòtics no bisfosfonats *(p per a la comparació entre grups)*			0,7678
Nombre exposat	58	22	80
Mitjana (dies)	470,21	574,36	498,85
Desviació estàndard (dies)	552,77	579,15	558,40
IC 95% de la mitjana	324,86 - 615,55	317,58 - 831,15	374,58 - 623,12

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 170

L'anàlisi del risc de fractures associat a cada un dels grups d'interès queda descrit a continuació (taules 10 a 17).

No vam observar cap augment de risc associat a l'exposició a inhibidors de la bomba de protons. L'anàlisi de la durada de l'exposició categoritzada en tercils tampoc va mostrar cap tendència significativa.

També vam analitzar l'exposició a antiulcerosos sistèmics no IBP com a anàlisi de sensibilitat. Tampoc vam observar cap associació significativa per a l'exposició a aquest grup. La baixa prevalença d'exposició va impedir fer una anàlisi de l'efecte de la durada de l'exposició. No vam observar cap augment de risc associat a l'exposició a inhibidors selectius de la

Taula 10. Anàlisi del risc de fractures associat a inhibidors de la bomba de protons

Antiulcerosos IBP	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
OR ajustat per edat i sexe	177	54,6	[49,0 - 60,1]	87	53,7	[45,7 - 61,6]	0.96	[0.66 - 1.41]	0.847
Risc en funció de la durada									
Tercil inferior (referència)	147	45,4	[39,9 - 51,0]	75	46,3	[38,4 - 54,3]	–	–	0.318
Tercil mitjà	74	22,8	[18,4 - 27,8]	28	17,3	[9,0 - 25,5]	0.74	[0.44 - 1.24]	0.256
Tercil superior	103	31,8	[26,8 -37,2]	59	36,4	[25,9 - 46,9]	1.12	[0.73 - 1.72]	0.593

Taula 11. Anàlisi del risc de fractures associat a antiulcerosos no IBP

Antiulcerosos no IBP	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
OR ajustat per edat i sexe	12	3,7	[1,9 - 6,4]	4	2,5	[0,7 - 6,2]	0.66	[0.21 - 2.07]	0.475

Taula 12. Anàlisi del risc de fractures associat a inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

Antiulcerosos no IBP	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
OR ajustat per edat i sexe	68	21,0	[16,7 - 25,8]	40	24,7	[18,3 - 32,1]	1.23	[0.79 - 1.93]	0.355
Risc en funció de la durada de l'exposició									
Inferior a 6 mesos	275	84,9	[79,3 - 90,3]	135	83,3	[75,2 - 91,4]	-	-	-
Igual o superior a 6 mesos	49	15,1	[9,6 - 20,6]	27	16,7	[8,5 - 24,7]	1.12	[0.67 - 1.87]	0.659
Risc en funció de l'exposició vigent en la data índex									
Exposició no actual o mai exposats	263	81,2	[75,1 - 87.1]	126	77,8	[68,7 - 86,8]	-	-	-
Exposició actual (en la data índex)	61	18,8	[12,8 - 24,8]	36	22,2	[13,1 - 31,2]	1.23	[0.77 - 1.96]	0.378

Taula 13. Anàlisi del risc de fractures associat a antidepressius no ISRS

Antiulcerosos no IBP	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
OR ajustat per edat i sexe	32	9,9	[6,9 - 13,7]	20	12,3	[7,7 - 18,4]	1.29	[0.71- 2.33]	0.407
Risc en funció de la durada de l'exposició									
Inferior a 6 mesos	309	95,4	[92,1 - 98,6]	151	93,2	[88,2 - 96,6]	-	-	-
Igual o superior a 6 mesos	15	4,6	[1,3 - 7,8]	11	6,8	[3,4 - 11,8]	1.50	[0.67 - 3.35]	0.231
Risc en funció de l'exposició vigent en la data índex									
Exposició no actual o mai exposats	296	91,4	[87,0 - 95,6]	145	89,5	[82,8 - 96,1]	-	-	-
Exposició actual (en la data índex)	28	8,6	[4,3 - 12,9]	17	10,5	[3,8 - 17,1]	1.24	[0.66 - 2.34]	0.507

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 171

recaptació de serotonina. L'anàlisi de la durada de l'exposició es va fer considerant rellevant una durada mínima de sis mesos; aquesta anàlisi tampoc va mostrar cap tendència significativa. L'exploració d'un possible risc associat a l'exposició en el moment de la data índex tampoc va mostrar un efecte significatiu. Vam analitzar també l'exposició a antidepressius no ISRS com a anàlisi de sensibilitat. Tampoc vam observar associacions significatives per a l'exposició a aquest grup, ni en funció de la durada de l'exposició superior a 6 mesos, ni tampoc un efecte de l'exposició en el moment de la data índex.

La prevalença d'ús de glitazones a la nostra població va ser anecdòtica ja que només vam trobar dos subjectes exposats a aquests fàrmacs, un cas i un control; amb aquestes dades no es va observar cap augment de risc ni es va poder fer cap estudi de la durada de l'exposició. També vam analitzar l'exposició a antidiabètics orals no glitazones i a insulina, com a anàlisis complementàries de sensibilitat. Tampoc vam observar associacions significatives per exposició a aquests grups.

No es va observar cap augment o disminució de risc associat a l'exposició a bisfosfonats. L'anàlisi de la durada de l'exposició es va explorar considerant com a punts de tall la durada fins a 3 anys, entre 3 i 5 anys i superior a 5 anys; en aquestes dues darreres categories de durada perllongada es van incloure molt pocs malalts i l'anàlisi tampoc va mostrar cap tendència significativa.

Taula 14. Anàlisi del risc de fractures associat a antidiabètics orals tipus glitazona

Antidiabètics orals tipus glitazona	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
OR ajustat per edat i sexe	1	0,3	[0,0 - 1,7]	1	0,6	[0,0 - 3,4]	2.01	[0.12 - 32.28]	0.623

Taula 15. Anàlisi del risc de fractures associat a antidiabètics orals no glitazones

Antidiabètics orals no glitazona	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
OR ajustat per edat i sexe	50	15,4	[11,7 - 19,8]	29	17,9	[12,3 - 24,7]	1.19	[0.72 - 1.97]	0.487
Insulines	**CONTROLS**			**CASOS**			**OR**	**IC95%**	**p**
	N	**%**	**IC95%**	**N**	**%**	**IC95%**			
OR ajustat per edat i sexe	18	5,6	[3,3 - 8,6]	11	6,8	[3.4 - 11.8]	1.24	[0.57 - 2.69]	0.589

Taula 16. Anàlisi del risc de fractures associat a bisfosfonats

Medicament	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
OR ajustat per edat i sexe	40	12,3	[9,0 - 16,4]	21	13	[8,2 - 19,1]	1.06	[0.60 - 1.86]	0.845
Risc en funció de la durada									
De 0 a 3 anys (referència)	320	98,8	[96,9 – 99,7]	157	96,9	[93,1 - 99,7]	-	-	-
Més de 3 anys fins 5 anys	1	0,3	[0,0 - 1,7]	2	1,2	[0,1 - 4,4]	4.08	[0.37 - 45.30]	0.253
més de 5 anys	3	0,9	[0,2 - 2,7]	3	1,9	[0,4 - 5,3]	2.04	[0.41 - 10.21]	0.387

Taula 17. Anàlisi del risc de fractures associat a antidiabètics orals tipus glitazona

Antiosteoporòtics no bisfosfonats	CONTROLS			CASOS			OR	IC95%	p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%			
OR ajustat per edat i sexe	58	17,9	[13,9 - 22,5]	22	13,6	[8,7 - 19,8]	0.72	[0.42 - 1.23]	0.227

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 172

També vam analitzar l'exposició a antiosteoporòtics no bisfosfonats com a anàlisi de sensibilitat. Tampoc vam observar associacions significatives per a l'exposició a aquest grup.

A causa de la manca de significació en aquests grups de fàrmacs no vam entrar a fer-ne l'anàlisi detallada per principis actius.

DISCUSSIÓ

La mida prevista de la mostra, de 156 casos i 312 controls es va aconseguir de manera satisfactòria. De fet, vam recollir fins a 165 casos i 330 controls i la taxa de pèrdues va ser molt més baixa del previst, només d'un 1,8%. D'acord amb la mida de la mostra obtinguda i la prevalença dels diferents factors estudiats en el grup control, la capacitat de l'estudi va ser l'adequada per detectar associacions significatives de rellevància clínica.

Pel que fa a la prevalença d'ús dels fàrmacs estudiats, la mostra inclosa en l'estudi va ser adequada per a l'estudi de tres dels quatre grups d'interés: els antiulcerosos IBP, els antidepressius ISRS i els bisfosfonats. Tots tres grups van demostrar una prevalença d'ús en la població estudiada semblant a la prevista quan vam dissenyar l'estudi. Per a les glitazones la prevalença va ser anecdòtica i va impedir analitzar el risc de fractures associat a aquesta exposició. Pel que fa als fàrmacs utilitzats en l'anàlisi de sensibilitat, les prevalences d'ús van ser en general apropiades per a l'anàlisi de cara a descartar la presència de biaixos de selecció.

Els casos van ser seleccionats de manera exhaustiva entre tots els pacients atesos a urgències de l'hospital de referència d'una població de 420.000 habitants i que atén la practica totalitat de fractures per fragilitat d'aquesta àrea, en especial de maluc i de pelvis. És per això que vam seleccionar aquests tipus de fractures de fragilitat ja que són de les més prevalents, amb més morbiditat i mortalitat i en tots els casos es tracten a l'hospital garantint així la representativitat de la mostra estudiada.

Pel que fa a edat i sexe, les característiques de la població estudiada són consistents amb l'epidemiologia d'aquesta patologia ja que mostren un predomini de fractures en les dones (76,5%) i un increment del risc amb l'edat (mitjana d'edat 82,25). Aquestes dades són semblants a les que descriuen altres estudis de risc de fractures per medicaments.[55-57]

Pel que fa a les característiques clíniques, els antecedents patològics i la prevalença de factors de risc descrits més sovint per a fractures per fragilitat, en el nostre estudi els antecedents personals de fractures i la presència d'osteoporosi van mostrar una associació positiva de risc significativa, igual que molts dels estudis publicats (2,58-62). Els resultats observats mostren un increment del risc de fractura de 3,83 en els pacients amb antecedents personals de fractures, xifres semblants o fins i tot superiors a altres estudis.[58-60] La presència d'osteoporosi radiològica o determinada pel valor de la DMO és un factor important de risc de fractures. Una DMO baixa ha estat relacionada amb un cert risc de fractura, si bé no hi ha una relació prou forta entre DMO baixa i fractura per considerar aquest paràmetre com un predictor en si mateix ja que aquesta prova reflecteix únicament un component de la fortalesa òssia, la densitat mineral i cal la presència d'altres factors de risc perquè efectivament es produeixi un augment de la probabilitat de patir una fractura.[2] En el nostre estudi, tal com era d'esperar, la presència d'un diagnòstic d'osteoporosi mostra un increment significatiu del risc de fractures, amb un OR estimat de 4,52.

Els altres factors de risc que també presenten una associació forta i uniformitat en diferents estudis són tant un pes baix com un IMC baix i la història familiar de fractures.[59,63] Aquest efecte s'ha atribuït en part a la correlació positiva que hi ha entre la densitat mineral òssia i l'IMC[64,65] i també a l'increment en l'absorció d'energia del traumatisme pels teixits tous. En el nostre estudi ni el pes, ni la talla ni l'IMC van resultar variables amb diferències significatives entre els casos i els controls. No obstant això, cal destacar que vam tenir informació sobre pes i talla només d'un nombre limitat de pacients, ja que sovint no estava recollida en la història clínica. És possible que hi hagi cert biaix pel registre de valors extrems i que per aquest motiu la talla de la població sigui especialment baixa, i hi hagi un cert biaix cap a pesos més elevats que poden requerir seguiments mèdics específics. La història familiar de fractures en el nostre estudi no la vam poder analitzar perquè aquesta dada no estava registrada en les històries clíniques estudiades.

La resta de factors de risc també associats de forma significativa a les fractures[59] com l'artritis reumatoide, el tabac, l'alcohol i els glucocorticoides no

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 173

van demostrar significació clínica en el nostre estudi, probablement a causa de la baixa prevalença d'aquests factors en la població estudiada que es podia deure a una manca de registre d'aquestes dades en la història clínica dels pacients, però el fet que en l'exploració dels diagnòstics codificats a la història electrònica s'hi havia afegit una revisió manual de les històries, i que són factors que generalment són presents per la rellevància que tenen, permet considerar que no s'han infradetectat. Per altra banda, cal destacar que les nostres troballes són semblants a les publicades per altres estudis espanyols.[66,67] Tanmateix, la manca d'associació amb les fractures d'alguns d'aquests factors considerats de risc com el tabac, l'alcohol o l'edat de la menopausa surten prèviament descrits en algun altre estudi.[68,69]

Pel que fa als controls, si bé es van evitar els diagnòstics relacionats amb les exposicions d'interès i en general s'intentava evitar l'acumulació de pacients amb una patologia determinada, els motius de consulta dels d'edat avançada, que són atesos al nostre servei d'urgències, tendeix a concentrar una sèrie de malalties cròniques que són degudes a comorbiditats comunes com ara la malaltia pulmonar obstructiva crònica, la insuficiència cardíaca o les malalties derivades de la diabetis de llarga evolució. Aquest perfil de pacients queda reflectit en els resultats de l'estudi pel que fa a la utilització de medicaments, la nostra és una població d'edat avançada amb polimedicació, un 84,15% utilitzaven com a mínim una medicació crònica de forma prèvia a la inclusió en l'estudi, amb una mitjana d'11,42 fàrmacs per pacient; els controls tenien un nombre de medicacions una mica més elevat que els casos, tot i que la dada no arribava a la significació estadística. Aquest nombre de medicacions, tant per als casos com per als controls, és més gran que el referit per a la població general més gran de 65 anys en el nostre medi, que és entre 4 i 8 fàrmacs per pacient.[70] Aquest fet possiblement està relacionat amb l'edat avançada dels pacients, força superior als 65 anys, i també amb el fet que el pacient d'aquesta edat atès a l'hospital té un estat general força deteriorat. La representativitat d'aquesta població respecte de la població general no hospitalària, no obstant, és difícil d'establir.

En la majoria de grups farmacològics no hi va haver diferències significatives en la proporció de pacients exposats entre casos i controls, únicament en els grups de fàrmacs cardiovasculars, antiinfecciosos i de l'aparell respiratori hi va haver diferències significatives la més freqüent de les quals, l'exposició entre els controls. Tal com hem comentat, aquest fet podria estar relacionat amb la circumstància que una bona part dels controls seleccionats havia acudit a urgències amb motiu de patologia cardiovascular i respiratòria.

En referència als diferents grups farmacològics d'interès, és a dir, antidiabètics orals tipus glitazones, antidepressius ISRS, antiulcerosos IBP o bisfosfonats en l'estudi no hi van haver diferències significatives en la proporció de casos i de controls exposats. En el nostre estudi la prevalença d'utilització de glitazones va ser extremadament baixa i reflecteix probablement una prevalença d'ús baixa d'aquest grup de fàrmacs en el nostre medi. Això pot estar en relació amb les repetides alertes de seguretat sobre aquest grup terapèutic rebudes en els últims temps i fins i tot a la retirada del mercat de rosiglitazona en el període de l'estudi. L'escassa exposició ens va impedir estudiar les relacions entre fractures i aquests fàrmacs.

Com a anàlisi de sensibilitat per a completar l'estudi dels pacients diabètics, de cara a descartar biaixos de selecció, vam analitzar els pacients en tractament amb antidiabètics orals no glitazones i amb insulina. Pels antidiabètics orals no glitazones no s'ha observat un increment significatiu del risc de fractures tal i com mostren els diferents estudis.[17,71] Tampoc no s'ha observat increment ni decrement de risc per a l'ús crònic d'insulines.

En referència als antidepressius, en l'estudi s'ha analitzat per una banda l'efecte de l'exposició a ISRS, de qualsevol durada i en qualsevol moment, sense trobar cap associació significativa. Per tal de distingir un possible efecte sobre el metabolisme ossi d'un efecte inespecífic sobre el nivell d'alerta o la disminució de l'equilibri o els reflexes, es van analitzar separadament aquelles exposicions de durada mínima superior a sis mesos, com les més probablement capaces d'induir un efecte sobre l'os. Aquesta anàlisi no va mostrar resultats significatius. L'anàlisi de l'exposició en el moment de la data índex, com aquella possiblement relacionada amb un efecte inespecífic sobre el nivell d'alerta o la disminució de l'equilibri o els reflexes, tampoc va mostrar efectes significatius de

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 174

l'exposició als ISRS. Una anàlisi de sensibilitat dels altres antidepressius no ISRS feta amb la mateixa aproximació tampoc va mostrar diferències significatives. Aquestes dades són semblants a altres estudis observacionals pel que fa als antidepressius tricíclics[22] on tampoc s'ha trobat increment significatiu del risc de fractures, però no pel que fa a la utilització d'ISRS[12,20-22,30] que mostra un increment significatiu del risc de fractures en els diferents estudis tot i que les limitacions no permeten establir una conclusió definitiva pel que fa a la relació dosi-resposta, relació temporal o mecanisme subjacent.

En diferents estudis els IBP han mostrat un increment significatiu del risc de fractures, la majoria relacionat amb la durada del tractament.[34,36-38,72] No obstant això, en altres estudis observacionals[21,40,41,73] no s'ha trobat increment de risc de fractures o aquest només apareix en exposicions de més de set anys.[36] En el nostre estudi els resultats mostren que no hi ha cap increment del risc de fractura en exposicions a IBP independentment de la durada. L'elevada prevalença d'aquesta exposició, gairebé del 54% dels pacients estudiats, proporciona a l'estudi poder suficient per a detectar increments de risc de l'1,78 o superiors. Per tant, es pot considerar que en la nostra població els IBP no són un factor de risc determinant per a fractures de fèmur o pelvis. La resta d'antiulcerosos no IBP tampoc mostren increment del risc de fractures, tot i que la seva utilització és molt poc prevalent.

Pel que fa als bifosfonats, els resultats no mostren cap associació entre l'ús de bisfosfonats i el risc de fractura de fèmur o pelvis quan tenim en compte totes les durades d'exposició. Si estratifiquem els resultats en funció de la durada, l'increment del risc és superior a partir de 3 a 10 anys però tampoc és significatiu degut al nombre baix de casos exposats en aquestes categories (5 casos i 4 controls). Aquestes dades són coherents amb les dades dels estudis publicats que mostren increment del risc de fractures atípiques de fèmur proximal en dones tractades durant anys amb bifosfonats[43,45,50,74] però també hi ha dades d'una revisió sistemàtica on no es va trobar un increment significatiu del risc de fractures, fins i tot en dones tractades més de 10 anys.[51]

Amb relació a l'anàlisi de sensibilitat, els resultats del nostre estudi mostren una tendència protectora entre el tractament recent de l'osteoporosi amb medicaments diferents dels bifosfonats, tal i com correspon al mecanisme d'acció propi d'aquests fàrmacs. Els nostres resultats no són significatius per causa de la baixa exposició de la mostra estudiada.

CONCLUSIONS

En la nostra població els inhibidors de la bomba de protons i els antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina no són un factor de risc determinant de fractures de maluc o pelvis.

Els bifosfonats no han mostrat cap increment de risc de fractura en totes les durades d'exposició, si bé s'observa una prevalença d'utilització baixa de bifosfonats en durades a partir de 3 anys fins a 10 que ha compromès el poder de l'estudi per detectar associacions significatives de risc de fractures a llarg termini.

S'ha observat una escassa exposició al tractament antidiabètic amb glitazones que ha estat insuficient per a poder explorar adequadament les relacions entre fractures i aquests fàrmacs.

Les limitacions pròpies de la metodologia utilitzada, en concret la font d'informació sobre medicaments i la selecció de controls hospitalaris, fa recomanable que les observacions d'aquest estudi siguin corroborades en altres estudis d'investigació per a l'establiment definitiu de relacions de causalitat amb aproximacions metodològiques diferents i utilitzant altres fonts d'informació sobre exposicions farmacològiques.

BIBLIOGRAFIA

1. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002, 359**:**1761-7.
2. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000;15:721-39.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001;285:785-95.
4. Cooper C, Melton LJ. Age-specific incidence rates for hip, vertebral, and distal forearm fractures in men and women. Data are derived from the population of Rochester, Minn. 3d. Epidemiology of osteoporosis. Trends Endocrinol Metab 1992;3:224–9.
5. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis os the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Intern Med 2009;169(21):1952-60.
6. Anonimo. Aumento del riesgo de fractura por medicamentos. Bol Ter Andal 2010; 26: 21-4.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 175

7. Gil I, Albareda J, Garrido L, Moreno MJ. La fractura de cadera en atención primaria. JANO, 2004; 66-1516: 41-3.
8. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. Medicine (Baltimore) 2010;89(5):295-9.
9. Lynn H, Kwok T. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. Bone.2006;38:584-8.
10. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. Journal of Hypertension 2006; 24:581-9.
11. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. JAMA 2004;292:1326-32.
12. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug induced osteoporosi: mechanisms and clinical implications Am J Med 2010;123(10):877:84.
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.
14. Anònim. Risc de fractures en pacients tractats amb rosiglitazona i pioglitazona. Butlletí de Farmacovigilancia de Catalunya. 2007;5-6
15. Anónimo. Glitazonas en la diabetes tipo 2 ¿una relación beneficio-riesgo desfavorable? Butll Groc 2007;20:13-6.
16. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidindiones and fractures in men and women. Arch Intern Med 2009; 169: 1395-402.
17. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meiier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med 2008; 168 (8):820-5.
18. Monami M, Cresci B, Comobini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. Diabetes Care 2008; 31: 199-203.
19. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43.
20. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ. 2011 Aug 2;343
21. Davidge CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. Mayo Clin Proc 2011;86(4):338-43.
22. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Josep L, Whitson HE, Prior JC, Gotzman D for the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 2007; 167(2): 188-94.
23. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, Ensrud KE. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. The Study of Osteoporotic Fractures. Arch Intern Med 2007;167:1240-5.
24. Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, Orwoll E, Bliziotes M, for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. Arch Intern Med 2007;167:1246-51.
25. Ziere G, Dieleman JP, Van der Cammen TJM, Stricker BHCH. Association between SSRI use and fractures and the effect of confounding by indication. Arch Intern Med 2007;167:2369-70.
26. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, Ensrud ER, Barrett-Connor, Orwoll ES; Osteoporotic fractures in men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. Neurology 2008; 71(10): 723-30.
27. Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. Am J Epidemiol. 2003 Jul 1;158(1):77-84
28. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. Lancet. 1998 May 2;351(9112):1303-7.
29. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. N Engl J Med 1998; 339: 875-82.
30. Van den Brand MW, Pouwels S, Samson MM, van Staa TP, Thio B, Cooper C, Leufkens HG, Egberts AC, Verhaar HJ, de Vries F. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. Osteoporos Int. 2009;20(10):1705-13. Erratum in: Osteoporos Int. 2009;20(10):1715
31. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonist, and other antiacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int 2006; 79:76-83.
32. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors ans risk of fracture. A systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011; 106:1209-18.
33. Anónimo. Inhibidores de la bomba de protones y posible riesgo de fractura. Butll Groc 2009; 22: 1-2.
34. de Vries F, van Staa TP, Leufkens HG. Proton pump inhibitors, fracture risk and selection bias: three studies, same database, two answers. Osteoporos Int 2011;22:903-10.
35. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. Ann Fam Med. 2011;9(3):257-67.
36. Targownik LE. Another bad break for proton pump inhibitors?. Nat Rev Rheumatol 2009; 5(9): 478-80.
37. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. Gastroenterology 2010; 138(3): 896-904.
38. Yang,Y-X, Lewis JD, Esptein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
39. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. Maturitas 2009; 64(1): 9-13.
40. Kaye JA, Jick H. Protom pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. Pharmacotherapy 2008;28(8):951-9.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 176

41. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors an risk of osteoporosis related fractures. CMAJ 2008;179:319-26.
42. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. J Bone Miner Res. 2009;24(6):1095-102.
43. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med. 2011;364(18):1728-37
44. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, van der Meulen LC, Lorich DC, Lane JM. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. Osteoporos Int 2009;20:1353-62.
45. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, Whelan DB, Weiler PJ, Laupacis A. Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. JAMA 2011;305:783-9.
46. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD el al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010;25(11):2267-94.
47. Anónimo. Bifosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa. Butll Groc 2009;22:9-12.
48. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. J Bone Joint Surg Am 2009;91:2556-61.
49. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Meter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. Drug Saf 2009;32:775-8.
50. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. Bone 2010; 47(2): 169-80.
51. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palemo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C et al. Biphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N Eng. J. Med 2010;362 (19):1761-71.
52. Anónimo. Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad. Bol Ter Andal 2010; 26: 5-6.
53. Erviti J, Problemas óseos asociados al uso de bifosfonatos: ¿evitan o producen fracturas?. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2009: 17:66-84.
54. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. J Bone Miner Res. 2009;24(6):1132-34.
55. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. EPOS Study Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002;17:716-24.
56. Serra JA, Garrido G, Vidan M, Marañon E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiologia de la fractura de cadera en ancianos en España. An Med Interna (Madrid) 2002;19:389-95.
57. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res. 2002;17:1051-6.
58. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ III. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 1999;9:469-75.
59. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005;16:581-9.
60. Kanis JA, Johanson H, Oden A, Johnell O, De Late C, Eximan JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone. 2004; 35:1029-37.
61. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001;285:320-3.
62. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. Osteoporosis Int. 2002;13:624-9.
63. Nelson HD, Morris CD, Kraemer DF, Mahon S, Carney N, Nygren PM, et al. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring. Evidence Report/Technology Assessment No. 28 (Prepared by the Oregon Health & Science
64. Hundrup YA, Ekholm O, Hoidrup S, Davidsen M, Obel EB. Risk factors for hip fracture and a possible effect modification by hormone replacement therapy. The Danis nurse cohort study. Eur J Epidemiol 2005;20:817-7.
65. Masoni A, Morosano M, Pezzotto, et al. Construction of two instruments for the presumptive detection of post-menopausal women with low spinal bone mass by means of clinical risk factors. Maturitas 2005;51:314-24.
66. Diaz-Perez A, Gonzalez Macias J, Marin F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A et al. For the ECOSAP study investigators. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. Osteoporos Int 2007;18:629-39.
67. Gonzalez-Macías, J, Marin F, Vila J, Diez-Perez A, Abizanda M, Alvarez R et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. Med Clin (Barc) 2004;123:85-9.
68. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al; European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int. 2003;14:19-26.
69. Van Staa TP, Geusens P, Kanis JA, Leufkens HG, Gehlbach S, Cooper C. A simple clinical score for estimating the long-term risk of fracture in post-menopausal women. QJM. 2006;99:673-82.
70. Blasco F, Martínez J, Villares P, Jimenez AI. El paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2005, 29 (6): 152-8
71. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. Can Med Assoc J 2009;180:32-9.
72. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. Calcif Tissue Int 2008;83:251-9.
73. Jung HK. Is there any association of osteoporosis with proton pump inhibitor use? Gastroenterology 2010; 138(3): 896-904. J Neurogastroenterol Motil 2010; 16(3): 335-6.
74. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1294-301.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 177

COMPATIBILITAT FISICOQUÍMICA DE FÀRMACS ADMINISTRATS EN PERFUSIÓ CONTÍNUA EN LES UNITATS DE CURES INTENSIVES

C. LÓPEZ[1], D. SOY[2], L. GUERRERO[3], G. MOLAS[4], H. ANGLADA[4], J. RIBAS[5]

[1]Especialista Servei de Farmàcia, [2]Consultora Servei de Farmàcia, [3]Química, Fundació Clínic, Servei de Farmàcia, [4]Resident Servei de Farmàcia, [5]Consultor sènior, Cap de Servei de Farmàcia

Molt sovint el pacient crític requereix tractament amb fàrmacs intravenosos diferents. El fet que molts d'aquests fàrmacs com les drogues vasoactives o medicaments utilitzats per a analgèsia i sedació s'administrin en perfusió contínua, afegit a l'inconvenient que els accessos venosos en aquests malalts són limitats, fan que el personal d'infermeria es vegi obligat a administrar simultàniament diversos fàrmacs per una mateixa via. Hi ha, doncs, el risc de barrejar fàrmacs incompatibles entre si.

Parlem d'incompatibilitat quan l'estabilitat o l'estructura d'un fàrmac queda alterada per reaccions físiques o químiques que poden fer disminuir l'eficàcia del fàrmac o donar lloc a la formació de micropartícules.[1]

Barrejar fàrmacs incompatibles és un error greu de medicació amb conseqüències ben documentades com ara el fracàs terapèutic, l'oclusió de catèters o l'embolisme[2,3]. Alguns autors han estudiat la incidència d'errors de medicació relacionats amb l'administració de fàrmacs i ha observat que en les unitats de cures intensives (UCI) fins a un 25% d'aquests errors són deguts a incompatibilitats[4].

Així, doncs, tenir i posar a l'abast d'infermeria informació contrastada sobre la compatibilitat fisicoquímica dels fàrmacs en perfusió administrats normalment en una UCI, és de gran importància per evitar possibles errors i aconseguir una terapèutica òptima en el pacient crític.

Amb aquesta intenció, el nostre hospital va posar en marxa diverses accions. En primer lloc, el Grup de treball del pacient crític (format per personal de les diferents UCI i altres facultatius relacionats amb l'atenció als malalts crítics) va consensuar l'estandardització de les perfusions de 36 fàrmacs d'ús habitual en les UCI. L'estandardització de concentracions i diluents és un primer pas per incrementar la seguretat en el procés d'administració[1].

Barrejar fàrmacs incompatibles és un error greu de medicació amb conseqüències ben documentades com ara el fracàs terapèutic, l'oclusió de catèters o l'embolisme

En segon lloc, vam dur a terme una revisió bibliogràfica per documentar les compatibilitats i les incompatibilitats dels diferents fàrmacs entre ells i amb la nutrició parenteral. Aquesta revisió es concretà en una taula en la qual infermeria pot consultar fàcilment la compatibilitat de les barreges. Tanmateix, aquesta revisió també va fer patent la manca d'informació sobre compatibilitat de diversos fàrmacs i/o la compatibilitat a les concentracions utilitzades a la UCI.

Seguint la línia iniciada de millora de la qualitat en l'administració de medicaments en el pacient crític, ens vàrem proposar estudiar la compatibilitat fisicoquímica de les perfusions estandarditzades d'ús habitual en les unitats de cures intensives de les quals no havíem trobat informació documentada.

OBJECTIUS

1) Estudiar la compatibilitat física de 63 barreges binàries de fàrmacs utilitzats habitualment en perfusió contínua a les unitats de cures intensives, simulant l'administració en "Y".
2) Comprovar l'estabilitat química de les perfusions dels fàrmacs més rellevants en les barreges binàries estudiades.

MATERIAL I MÈTODE

1. Fàrmacs en estudi

El punt de partida va ser la taula de compatibilitats elaborada a partir de les dades recollides en la revisió

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 178

bibliogràfica de diverses fonts d'informació sobre el tema[5-9]. La taula inclou els 36 fàrmacs d'administració en perfusió contínua d'ús més habitual en les unitats de cures intensives del nostre hospital pels quals es va consensuar l'estandardització de concentracions i diluents.

De totes les barreges sense informació sobre compatibilitat vam seleccionar per a l'estudi aquelles combinacions d'ús més freqüent o més rellevant a les UCI:

1) Fàrmacs vasoactius (dopamina, dobutamina, noradrenalina) a concentracions elevades (4 i 8 mg/mL per a dopamina i dobutamina i 0,32 mg/mL per a noradrenalina) en diverses combinacions
2) IBP (esomeprazole, pantoprazole) en diverses combinacions
3) Fàrmacs utilitzats per a analgèsia/sedació (clonidina, metadona) en diverses combinacions
4) Fàrmacs utilitzats per a sedació (midazolam) a concentracions elevades (4 mg/mL) en diverses combinacions

2. Condicions d'estudi

En la taula 1 apareixen els fàrmacs estudiats amb les concentracions i diluents utilitzats. En tots els fàrmacs vam escollir les concentracions més elevades utilitzades en perfusió contínua a l'hospital. Els diluents, clorur sòdic 0,9% (SF) i/o glucosa 5% (SG5%), i també l'exposició o no a la llum ambiental les van aplicar segons els protocols d'ús estandarditzats a les UCI i les característiques del fàrmac.

Les solucions estàndard es van preparar en cabina de flux laminar horitzontal a l'àrea neta del servei de Farmàcia (temperatura i humitat controlades). Posteriorment, en xeringues de 10 mL de polipropilè, es van preparar les barreges binàries, en proporció 1:1 per simular l'administració en Y.

3. Estudi de compatibilitat física

La incompatibilitat es defineix com la presència de terbolesa, canvi de color i/o precipitació en comparació a la solució estàndard.

La terbolesa la vam mesurar quantitativament per nefelometria (HI 98713; Hanna Instruments, Eibar

Taula 1. Fàrmacs a estudi

Fàrmac	Orígen	Conc. sol. estandard	Diluents
Dopamina	Laboratorios Grifols	(x8) 2000 mg / 250 mL	SF, SG
Dobutamina	Mayne Pharma	(x8) 2000 mg / 250 mL	SF, SG
Noradrenalina	Braun	(x8) 80 mg / 250 mL	SG
Pantoprazol	Anagastra (Nycomed)	80 mg / 250 mL	SF, SG
Esomeprazol	Nexium (Astrazeneca)	80 mg / 250 mL	SF
Metadona	Laboratorio Esteve	20 mg / 100 mL	SF, SG
Clonidina	Farmacia Carreras	0,75 mg / 100 mL	SF
Midazolam	G.E.S.	(x4) 1000 mg / 250 mL	SF, SG
Adrenalina	Braun	(x4) 4 mg / 100 mL	SF, SG
Clorur mórfic	Serra Pamies	100 mg / 100 mL	SF, SG
Fentanil	Kern Pharma	1,5 mg / 50 mL	SF, SG
Remifentanil	GlaxoSmithKline	2 mg / 100 mL	SF, SG
Furosemida	Gesfur (Genfarma, SL)	(x2) 500 mg / 250 mL	SF
Heparina sódica	Hospira	12500 UI / 250 mL	SF, SG
Somatostatina	Laboratorios Normon	(x2) 6 mg / 250 mL	SF, SG
Insulina	Actrapid (NovoNordisk)	50 UI / 50 mL	SF, SG
Cis-atracuri	Nimbex (GlaxoSmithKline)	(x2) 100 mg / 50 mL	SF, SG
Nitroglicerina	Kern Pharma	50 mg / 250 mL	SF
Flumazenilo	G.E.S.	(x10) 4 mg / 100 mL	SF

SF: clorur sòdic 0.9%; SG: glucosa 5%

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 179

(Guipúzcoa), Spain), mentre que el canvi de color i la precipitació la vam valorar per observació directa sobre fons blanc i negre de dos observadors diferents. Totes les variables es van mesurar a t_o, t_{4h} i t_{24h} post-preparació.

4. Estudi d'estabilitat química

Vam establir que hi hauria inestabilitat química quan observéssim una variació de ±5% en la concentració d'algun dels components de la barreja inicial[10], i valors de pH fora del marge d'estabilitat d'algun dels dos fàrmacs (segons especificacions tècniques dels productes) (taula 1).

El pH i la concentració dels fàrmacs a les barreges el vam determinar per triplicat a t_o, t_{4h} i t_{24h} postpreparació. Per mesurar el pH vam utilitzar pH-metre Crison Basic 20 (Crison Instruments, S.A., Alella [Barcelona]), segons els protocols normalitzats de treball (PNT) de la nostra unitat quant a la utilització de l'aparell; mentre que la concentració dels fàrmacs la vam valorar mitjançant cromatografia líquida d'alta eficàcia: HPLC (Agilent 1100; Agilent Technologies Spain, SL, Madrid). Les tècniques cromatogràfiques utilitzades les vam obtenir de la bibliografia[11-15] i les vam validar en les condicions de l'estudi[16]. Tots els mètodes utilitzats són aptes per a determinar estabilitat. En el cas de dopamina, dobutamina i esomeprazole els autors ja van fer les proves necessàries en el treball original. Per a la resta (metadona, midazolam i pantoprazole) vam degradar la molècula amb un oxidant, un reductor i aplicació de calor. En cap cas vam observar que els productes de degradació interferissin en la lectura del fàrmac.

RESULTATS

Vam estudiar 63 barreges binàries en diferents diluents i condicions d'exposició a la llum, que fan un total de 130 combinacions.

1. Drogues vasoactives a concentracions elevades

1.1 Compatibilitat física

Les barreges estudiades i els resultats obtinguts apareixen a la taula 2.

Dopamina 8 mg/mL, dobutamina 8 mg/mL i noradrenalina 0,32 mg/mL van resultar físicament compatibles en les combinacions estudiades sense cap indici de precipitació o canvi de color en cap dels temps avaluats si exceptuem la barreja dobutamina 8 mg/mL amb furosemida 2 mg/mL en SF, en la qual observarem partícules en suspensió a t_{oh} i canvi de color a t_{oh} i t_{4h}. També en les barreges de dopamina i dobutamina amb esomeprazole vam detectar un canvi de coloració a t_{4h} i t_{24h}.

La terbolesa es va mantenir a nivells pròxims a 0 durant les 24 h d'estudi per a la majoria de barreges exceptuant la barreja dobutamina 8 mg/mL amb furosemida 2 mg/mL en SF, que va donar valors acostats a 30 FNU (unitats nefelomètriques de formacina) a t_{oh} i t_{4h} (fig. 1)



Figura 1. Interacció dobutamina – furosemida: canvi de color respecte solución patró.

1.2 Estabilitat química

Vam determinar el pH i les concentracions de dopamina i dobutamina en les barreges que apareixen a les taules 3 i 4.

Els valors de pH de les barreges es van mantenir entre 3 i 5, dintre del marge d'estabilitat dels fàrmacs vasoactius, a excepció de la barreja amb esomeprazole 0,32 mg/mL en la qual es va observar un valor de pH pròxim a 6.

Les metodologies HPLC utilitzades en aquest estudi per analitzar dobutamina i dopamina es varen basar en les descrites prèviament per Gupta et al i Dandurand et al., respectivament[11,12].

Les concentracions de dopamina i dobutamina 8 mg/mL es van mantenir per sobre del 95% de la concentració inicial en totes les barreges estudiades, independentment del diluent utilitzat i l'exposició a la llum (taula 3 i 4), excepte en la barreja amb midazolam 4 mg/mL en SF; en aquest cas, les concentracions de dobutamina van ser inferiors al requeriment exigit.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 180

Taula 2. Compatibilitat física dels fàrmacs vasoactius a elevades concentracions

Barreja de fàrmacs	Diluent	Exposició a la llum	Canvi de color / precipitació		Terbolesa (FNU) (mitjana±SD)	
Dobutamina 8 mg/mL + + Dopamina 8 mg/mL	SG	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.08±0.018
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.095±0.01
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.075±0.02
	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.13±0.046
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.2±0.066
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.09±0.022
Dobutamina 8 mg/mL + + Noradrenalina 0.32 mg/mL	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0,12±0.078
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0,31±0.03
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0,09±0.006
Dopamina 8 mg/mL + + Noradrenalina 0.32 mg/mL	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0,10±0.06
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0,21±0.015
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0,13±0.015
Noradrenalina 0.32 mg/mL + + Clorur mórfic 1 mg/mL	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.16±0.055
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.09±0.006
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.31±0.017
Noradrenalina 0.32 mg/mL + + Fentanil 0.03 mg/mL	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.17±0.01
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.08±0.001
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.25±0.042
Noradrenalina 0.32 mg/mL + + Somatostatina 0.024 mg/mL	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.56±0.006
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.16±0.036
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.37±0.031
Noradrenalina 0.32 mg/mL + + Insulina 1 UI/mL	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.21±0.059
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.1±0.006
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.13±0.006
Dobutamina 8 mg/mL + + Clorur mórfic 1 mg/mL	SF	PL	t_0	No/No	t_0	0.15±0.001
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.17±0.006
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.16±0.021
	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.3±0.04
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.51±0.006
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.21±0.021
Dobutamina 8 mg/mL + + Fentanil 0.03 mg/mL	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.17±0.016
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.24±0.16
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.22±0.156
	SG	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.23±0.1
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.3±0.21
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.19±0.043
Dobutamina 8 mg/mL + + Furosemida 2 mg/mL	SF	PL	t_0	Sí/Sí	t_0	30.27±0.666
			t_{4h}	Sí/No	t_{4h}	26.27±0.473
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.63±0.02
Dobutamina 8 mg/mL + + Somatostatina 0.024 mg/mL	SF	PL	t_0	No/No	t_0	0.13±0.006
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.9±0.072
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.18±0.006
	SG	PL	t_0	No/No	t_0	1.32±0.031
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.58±0.006
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.24±0.064
Dobutamina 8 mg/mL + + Insulina 1 UI/mL	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.51±0.197
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.27±0.063
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.23±0.08
	SG	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.6±0.222
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.44±0.116
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.18±0.029
Dopamina 8 mg/mL + + Clorur mórfic 1 mg/mL	SF	PL	t_0	No/No	t_0	0.1±0.015
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.11±0.001
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.13±0.021

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 181

Barreja de fàrmacs	**Diluent**	**Exposició a la llum**	**Canvi de color / precipitació**		**Terbolesa (FNU)** (mitjana±SD)	
Dopamina 8 mg/mL + + Clorur mórfic 1 mg/mL	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.14±0.025
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.37±0.021
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.36±0.076
Dopamina 8 mg/mL + + Fentanil 0.03 mg/mL	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.09±0.019
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.13±0.037
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.14±0.057
	SG	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.15±0.017
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.2±0.027
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.28±0.092
Dopamina 8 mg/mL + + Furosemida 2 mg/mL	SF	PL	t_0	No/No	t_0	0.07±0.006
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.1±0.001
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.14±0.017
Dopamina 8 mg/mL + + Somatostatina 0.024 mg/mL	SF	PL	t_0	No/No	t_0	0.11±0.006
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.28±0.026
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.13±0.015
	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.18±0.042
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.22±0.006
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.3±0.017
Dopamina 8 mg/mL + + Insulina 1 UI/mL	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	013±0.067
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.49±0.059
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.23±0.036
	SG	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.15±0.016
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.57±0.07
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.32±0.072
Dopamina 8 mg/mL + + Metadona 0.2 mg/mL	SF	PL	t_0	No/No	t_0	0.11±0.029
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.08±0.026
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.18±0.012
	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.14±0.012
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.23±0.064
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.32±0.083
Dobutamina 8 mg/mL + + Metadona 0.2 mg/mL	SF	PL	t_0	No/No	t_0	0.12±0.031
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.97±0.032
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.11±0.006
	SG	PL	t_0	No/No	t_0	0.11±0.04
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.22±0.044
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.21±0.119
Dopamina 8 mg/mL + + Esomeprazol 0.32 mg/mL	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.15±0.034
			t_{4h}	Sí/No	t_{4h}	0.17±0.067
			t_{24h}	Sí/No	t_{24h}	0.13±0.033
Dobutamina 8 mg/mL + + Esomeprazol 0.32 mg/mL	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.12±0.015
			t_{4h}	Sí/No	t_{4h}	0.16±0.047
			t_{24h}	Sí/No	t_{24h}	0.11±0.016
Dopamina 8 mg/mL + + Midazolam 4 mg/mL	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.19±0.005
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.08±0.011
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.59±0.055
	SG	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.01±0.002
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.14±0.01
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.15±0.001
Dobutamina 8 mg/mL + + Midazolam 4 mg/mL	SF	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.29±0.058
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.1±0.011
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.09±0.005
	SG	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.07±0.001
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.06±0.015
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.15±0.01

FNU = Unitats nefelométriques de Formacina – SD = desviació standard – SF = sèrum fisiològic – SG = sèrum glucosat al 5%
PL = amb protecció de la llum – L = sense protecció de la llum

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 182

Taula 3. pH (mitjana±desviació estàndard) i percentatge de la concentració inicial de Dopamina 8 mg/mL en diferents perfusions

Dopamina 8mg/mL +	Exposició a la llum	SF 0.9%			SG 5%		
		t_0	t_{4h}	t_{24h}	t_0	t_{4h}	t_{24h}
Clorur mórfic 1 mg/mL	PL	3.8±0.02 100%	3.7±0.02 100%	3.8±0.01 98.3%	3.6±0.01 100%	3.6±0.01 99.3%	3.78±0.01 99.5%
Fentanilo 0.03 mg/mL	L	3.8±0.02 100%	3.6±0.02 98.8%	3.8±0.01 99.6%	3.6±0.03 100%	3.6±0.01 97.7%	3.8±0.01 97.1%
	PL	3.7±0.01 100%	3.7±0.01 98.7%	3.8±0.01 98.3%	3.8±0.01 100%	3.7±0.02 100%	3.8±0.01 100%
Somatostatina 0.024 mg/mL	PL	4.6±0.01 100%	4.4±0.01 96.6%	4.1±0.01 97.2%	4.4±0.01 100%	4.2±0.01 100%	3.9±0.02 99.9%
Metadona 0.2 mg/mL	PL	4.4±0.01 100%	4.3±0.01 98%	4.0±0.02 98%	4.3±0.01 100%	4.4±0.08 100%	4.1±0.01 100%
Insulina 1 UI/mL	L	4.8±0.03 100%	4.3±0.02 96.6%	4±0.01 99.6%	4.3±0.01 100%	4.3±0.02 100%	3.8±0.02 100%
	PL	4.6±0.01 100%	3.8±0.01 100%	3.7±0.01 98.5%	4.3±0.04 100%	3.9±0.02 100%	3.6±0.01 100%
Midazolam 4 mg/mL	L	3.5±0.04 100%	3.5±0.01 100%	3.3±0.01 100%	3.2±0.05 100%	3.3±0.02 99.9%	3.4±0.01 99.7%
	PL	3.4±0.01 100%	3.5±0.01 100%	3.3±0.01 100%	3.2±0.01 100%	3.3±0.02 100%	3.5±0.01 100%
Dobutamina 8 mg/mL	L	4±0.07 100%	4.2±0.01 100%	4.1±0.02 100%	4±0.03 100%	4.1±0.02 100%	4.1±0.02 100%
	PL	4.4±0.04 100%	3.9±0.02 100%	3.8±0.02 100%	4.2±0.07 100%	4.1±0.06 99.5%	4.1±0.06 99.6%
Noradrenalina 0.32 mg/mL	PL	–	–	–	3.8±0.09 100%	4±0.02 100%	4.07±0.05 99.9%
Furosemida 2 mg/mL	PL	5±0.09 100%	4.7±0.01 100%	4.9±0.01 99.3%	–	–	–
Clonidina 0.0075 mg/mL	L	4.2±0.01 100%	3.4±0.006 100%	3.6±0.01 100%	–	–	–
	PL	4.1±0.02 100%	3.9±0.01 100%	3.8±0.11 97%	–	–	–
Esomeprazol 0.32 mg/mL	L	5.4±0.01 100%	5.6±0.07 98%	4.6±0.03 99%	–	–	–
	PL	5.5±0.01 100%	5.6±0.01 100%	5.2±0.01 100%	–	–	–

L: sense protecció de la llum; PL: amb protecció de la llum

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 183

Taula 4. pH (mitjana±desviació estàndard) i percentatge de la concentració inicial de Dobutamina 8 mg/mL en diferents perfusions

Dobutamina 8mg/mL +	Exposició a la llum	SF 0.9%			SG 5%		
		t_0	t_{4h}	t_{24h}	t_0	t_{4h}	t_{24h}
Clorur mórfic 1 mg/mL	PL	3.8±0.02 100%	3.7±0.02 100%	3.8±0.01 100%	3.6±0.01 100%	3.6±0.01 100%	3.7±0.01 100%
Fentanilo 0.03 mg/mL	L	3.7±0.01 100%	3.7±0.01 98%	3.8±0.01 98%	3.8±0.01 100%	3.7±0.02 96%	3.8±0.01 95%
	PL	3.8±0.02 100%	3.6±0.02 100%	3.8±0.01 100%	3.6±0.03 100%	3.6±0.01 100%	3.8±0.01 100%
Somatostatina 0.024 mg/mL	PL	3.7±0.01 100%	3.6±0.02 100%	3.8±0.01 97%	3.8±0.01 100%	3.6±0.01 98.8%	3.7±0.01 100%
Metadona 0.2 mg/mL	PL	3.7±0.02 100%	3.8±0.01 99%	3.9±0.06 100%	3.6±0.01 100%	3.6±0.04 100%	3.7±0.01 100%
Insulina 1 UI/mL	L	3.8±0.02 100%	3.6±0.02 98%	3.8±0.03 99%	3.8±0.02 100%	3.6±0.01 100%	3.7±0.06 100%
	PL	3.8±0.02 100%	3.6±0.01 100%	3.8±0.02 100%	3.8±0.01 100%	3.6±0.02 100%	3.7±0.01 100%
Dopamina 8 mg/mL	L	4.4±0.04 100%	3.9±0.02 97%	3.8±0.02 98%	4.2±0.07 100%	4.1±0.06 99%	4.1±0.06 98%
	PL	4.0±0.07 100%	4.2±0.01 98%	4.1±0.02 98%	4.0±0.03 100%	4.1±0.02 97%	4.1±0.02 97%
Noradrenalina 0.32 mg/mL	PL	–	–	–	3.8±0.07 100%	3.7±0.01 99%	3.7±0.02 99%
Furosemida 2 mg/mL	PL	5.0±0.01 100%	4.8±0.03 100%	4.9±0.03 100%	–	–	–
Clonidina 0.0075 mg/mL	L	3.5±0.01 100%	3.6±0.02 100%	3.6±0.01 98%	–	–	–
	PL	3.5±0.01 100%	3.5±0.04 100%	3.7±0.006 100%	–	–	–
Esomeprazol 0.32 mg/mL	L	6.4±0.04 100%	6.6±0.06 100%	7.2±0.05 100%	–	–	–
	PL	6.6±0.01 100%	6.6±0.01 100%	6.8±0.02 100%	–	–	–
Midazolam 4 mg/mL	L	3.4±0.01 91%	3.4±0.01 90%	3.1±0.01 88%	3.1±0.01 100%	3.1±0.01 100%	3.3±0.01 98%
	PL	3.3±0.01 100%	3.5±0.02 92%	3.1±0.02 –	3.0±0.02 100%	3.2±0.05 100%	3.2±0.04 100%

L: sense protecció de la llum; PL: amb protecció de la llum

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 184

2. IBP: esomeprazole i pantoprazole

2.1. Esomeprazole

2.1.1. Compatibilitat física

La taula 5 mostra les diverses barreges en què vam estudiar la compatibilitat física amb **esomeprazole 0,32 mg/mL**. En totes les barreges es va utilitzar SF com a diluent, ja que és el recomanat en fitxa tècnica per a la dilució i el que consta en la perfusió estandarditzada al nostre hospital.

Esomeprazole 0,32 mg/mL va resultar físicament compatible durant 24 h amb furosemida 2 mg/mL, metadona 0,2 mg/mL, fentanil 0,03 mg/mL, insulina 1 UI/mL, clonidina 0,075 mg/mL i somatostatina 0,024 mg/mL.

Per contra, en barrejar esomeprazole amb clorur mòrfic 1 mg/mL, nitroglicerina 0,2 mg/mL, adrenalina 0,04 mg/mL o flumazenil 0,04 mg/mL, es va observar un canvi de color a t_{24h}, acompanyat en alguns casos d'un lleuger increment en els valors de terbolesa observats.

En el cas de la barreja amb dopamina i dobutamina 8 mg/mL, el canvi de color es va fer evident a t_{4h} (solució amb coloració groguenca) (fig.2), sense increments significatius en els valors de terbolesa.

En la barreja d'esomeprazole amb midazolam 4 mg/mL es va observar un canvi de color en comparació a les solucions estàndard des de t_0 i valors de terbolesa superiors a 40 FNU (fig. 3).

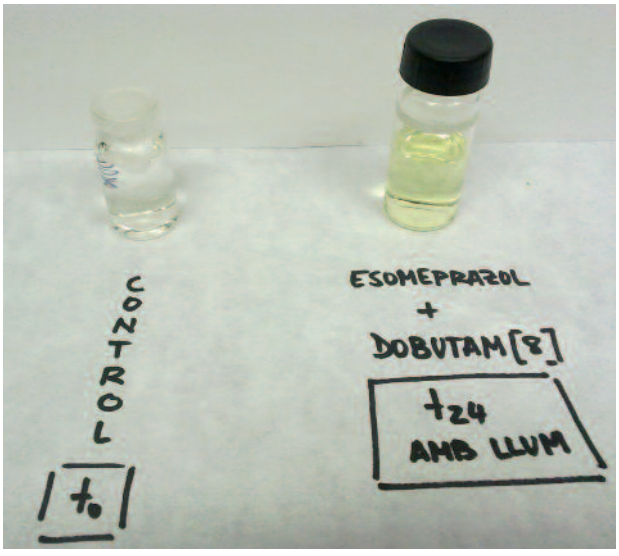


Figura 2. Interacció esomeprazol-dobutamina: canvi de color respecte la solució patró.

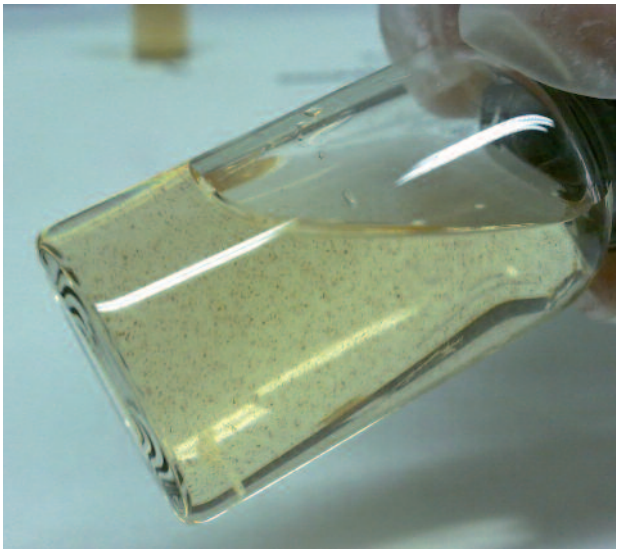


Figura 3. Interacció esomeprazol-midazolam: canvi de color i precipitació.

2.1.2. Estabilitat química

En tots els temps estudiats, les barreges estudiades van mantenir valors de pH acostats al marge d'estabilitat d'esomeprazole en SF (9-11), a excepció de midazolam, dopamina, dobutamina i clorur mòrfic (taula 6).

L'anàlisi cromatogràfica d'esomeprazole la vam fer mitjançant cromatografia en fase reversa segons la metodologia descrita per Kupiec et al.[13]

La concentració d'esomeprazole en la barreja amb midazolam 4 mg/mL i amb dopamina 8 mg/mL va resultar indetectable des de t_0, mentre que es van obtenir valors inferiors al 95% de la concentració inicial en les barreges amb dobutamina 8 mg/mL (t_{4h}) i nitroglicerina 0,2 mg/mL sense protecció de la llum (t_{4h}). Les concentracions d'esomeprazole en la resta de barreges estudiades es van mantenir per sobre del 95% de la concentració inicial.

2.2. Pantoprazole

2.2.1. Compatibilitat física

La perfusió de **pantoprazole 0,2 mg/mL** va ser barrejada amb diversos fàrmacs, en diferents diluents i condicions d'exposició a la llum, com mostra la taula 7. No es va detectar cap canvi de color o precipitació en cap de les barreges, a excepció d'un lleuger canvi de color a t_{24h} en les barreges amb somatostatina i remifentanil. La terbolesa es va mantenir en valors pròxims a 0 en tots els casos.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 185

Taula 5. Compatibilitat física de diverses perfusions amb esomeprazol en SF 0.9%

Barreja de fàrmacs	Exposició a la llum	Canvi de color / precipitació		Terbolesa (FNU) (mitjana±SD)	
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Clorur mórfic 1 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No Sí/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.34±0.103 1.69±0.013 24.78±0.96
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Furosemida 2 mg/mL	PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.18±0.006 0.17±0.02 0.15±0.012
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Midazolam 4 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	Sí/No Sí/No Sí/Sí	t_0 t_{4h} t_{24h}	45.36±1.77 73.16±4.3 68.7±2.53
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Metadona 0.2 mg/mL	PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.18±0.031 0.31±0.021 0.59±0.006
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Fentanilo 0.03 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.29±0.085 0.35±0.051 0.71±0.055
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Insulina 1 UI/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.35±0.148 0.79±0.383 0.71±0.159
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Nitroglicerina 0.2 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No Sí/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	2.83±0.351 2.89±0.409 5.87±2.952
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Dopamina 8 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No Sí/No Sí/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.15±0.034 0.17±0.067 0.13±0.033
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Dobutamina 8 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No Sí/No Sí/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.12±0.015 0.16±0.047 0.11±0.016
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Clonidina 0.0075 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.27±0.154 0.22±0.051 0.22±0.039
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Somatostatina 0.024 mg/mL	PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.16±0.04 0.19±0.015 0.34±0.078
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Adrenalina 0.04 mg/mL	PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No Sí/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.13±0.01 0.29±0.04 0.24±0.029
Esomeprazol 0.32 mg/mL + + Flumazenilo 0.04 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No Sí/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.23±0.043 0.4±0.313 2.43±0.168

L = sense protecció de la llum – PL = amb protecció de la llum
FNU = Unitats nefelomètriques de Formacina – SD = desviació estandard

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 186

Taula 6. pH (mitjana±desviació estàndard) i percentatge de la concentració inicial d'esomeprazol 0.32 mg/mL en diferents perfusions

Esomeprazol 0.32 mg/mL +	Exposició a la llum	SF 0.9%		
		t_0	t_{4h}	t_{24h}
Clorur mórfic 1 mg/mL	L	7.49±0.11 100%	7.8±0.05 100%	7.76±0.01 100%
	PL	7.8±0.01 100%	7.8±0.04 98%	7.7±0.01 95%
Fentanilo 0.03 mg/mL	L	8.9±0.04 100%	9.0±0.09 100%	8.72±0.04 99%
	PL	9.0±0.05 100%	9.0±0.05 100%	8.8±0.01 100%
Somatostatina 0.024mg/mL	PL	9.0±0.24 100%	9.1±0.08 98%	9.0±0.02 99%
Metadona 0.2 mg/mL	PL	8.6±0.02 100%	8.8±0.09 100%	8.3±0.28 97%
Insulina 1 UI/mL	L	9.1±0.02 100%	9.1±0.02 100%	9.2±0.02 100%
	PL	9.3±0.01 100%	9.4±0.05 100%	9.2±0.01 100%
Dopamina 8 mg/mL	L	5.4±0.01 IST	5.6±0.07 IST	4.6±0.03 IST
	PL	5.5±0.01 IST	5.6±0.01 IST	5.2±0.01 IST
Adrenalina 0.04 mg/mL	PL	8.4±0.01 –	8.2±0.23 –	6.6±0.05 –
Furosemida 2 mg/mL	PL	8.3±0.03 100%	8.7±0.14 100%	8.6±0.11 100%
Clonidina 0.0075mg/mL	Lv	8.8±0.04 100%	9.0±0.05 100%	8.7±0.22 100%
	PL	8.9±0.01 100%	9.0±0.07 100%	9.1±0.03 99%
Midazolam 4 mg/mL	L	4.1±0.04 IST	4.0±0.04 IST	4.0±0.02 IST
	PL	3.9±0.02 IST	3.9±0 IST	3.8±0.03 IST
Nitroglicerina 0.2 mg/mL	L	9.3±0.02 100%	9.2±0.02 90%	8.5±0.01 90%
	PL	9.4±0.01 100%	9.3±0.02 100%	8.6±0.06 99%
Dobutamina 8 mg/mL	L	6.4±0.04 100%	6.6±0.06 89%	7.2±0.05 65%
	PL	6.6±0.01 100%	6.6±0.01 90%	6.8±0.02 66%
Flumazenilo 0.04 mg/mL	L	8.0±0.01 –	7.9±0.01 –	7.5±0.09 –
	PL	7.9±0.03 –	7.7±0.01 –	8.0±0.02 –

L = sense protecció de la llum – PL = amb protecció de la llum – IST: inferior a la sensibilidad de la técnica

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 187

Taula 7. Compatibilitat física de diverses perfusions amb pantoprazol

Barreja de fàrmacs	Diluent	Exposició a la llum	Canvi de color / precipitació		Terbolesa (FNU) (mitjana±SD)	
Pantoprazol 0.32 mg/mL + + Clonidina 0.0075 mg/mL	SF 0.9%	L,/PL	t_0	No/No	t_0	0.39±0.335
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.32±0.156
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.20±0.031
Pantoprazol 0.32 mg/mL + + Metadona 0.2 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.21±0.046
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.21±0.031
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.25±0.006
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.19±0.010
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.29±0.055
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.20±0.023
Pantoprazol 0.32 mg/mL + + Fentanilo 0.03 mg/mL	SF 0.9%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.33±0.096
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.10±0.012
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.22±0.048
	SG 5%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.39±0.054
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.20±0.028
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.27±0.096
Pantoprazol 0.32 mg/mL + + Somatostatina 0.024 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.11±0.029
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.19±0.006
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.11±0.001
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.16±0.047
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.21±0.062
			t_{24h}	Sí/No	t_{24h}	0.22±0.006
Pantoprazol 0.32 mg/mL + + Remifentanilo 0.02 mg/mL	SF 0.9%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.15±0.054
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.22±0.048
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.20±0.040
	SG 5%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.14±0.045
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.34±0.305
			t_{24h}	Sí/No	t_{24h}	0.23±0.031

L = sense protecció de la llum – PL = amb protecció de la llum – FNU = Unitats nefelomètriques de Formacina – SD = desviació estandard

La concentració de pantoprazole en les barreges estudiades es va mantenir per sobre del 95% de la concentració inicial, excepte en el cas de la barreja amb remifentanil a t_{24h}

2.2.2. Estabilitat química

El pH es va mantenir pròxim al marge d'estabilitat de pantoprazole (9-10,5), excepte per a la barreja amb remifentanil, amb valors de pH més neutres (pròxims a 7). La tècnica HPLC emprada per determinar les concentracions de pantoprazole va ser la mateixa que per l'esomeprazole[13]. L'observació va ser que la concentració de pantoprazole en les barreges estudiades es va mantenir en valors >95% de la concentració inicial, excepte en el cas de la barreja amb remifentanil a t_{24h} (taula 8), en la qual també s'observava un canvi evident de color.

3. Clonidina i metadona

3.1. Compatibilitat física

Les combinacions de fàrmacs estudiades amb clonidina 0,0075 mg/mL i metadona 0,2 mg/mL van resultar físicament compatibles en les condicions d'estudi, com mostren les taules 9 i 11, respectivament.

3.2. Estabilitat química

El pH de les barreges amb **clonidina 0,0075 mg/mL** en SF es va mantenir en:

1. valors neutres o lleugerament àcids (5 i 7) quan la clonidina es va barrejar amb heparina sòdica, furosemida, metadona i insulina,

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 188

Taula 8. pH (mitjana±desviació estàndard) i percentatge de la concentració inicial de Pantoprazol 0.32 mg/mL en diferents perfusions

Pantoprazol 0.32mg/mL +	Exposició a la llum	SF 0.9%			SG 5%		
		t_0	t_{4h}	t_{24h}	t_0	t_{4h}	t_{24h}
Fentanilo 0.03 mg/mL	L	8.3±0.01 100%	8.5±0.14 100%	8.2±0.01 96%	8.2±0.02 100%	8.2±0.04 100%	7.6±0.06 100%
	PL	8.4±0.01 100%	8.5±0.06 100%	8.3±0.02 100%	8.2±0.01 100%	8.1±0.02 100%	7.8±0.03 99%
Somatostatina 0.024 mg/mL	PL	8.2±0.01 100%	8.3±0.13 100%	8.4±0.07 99%	7.9±0.01 100%	8.0±0.15 99%	8.0±0.02 98%
Metadona 0.2 mg/mL	PL	8.8±0.03 100%	8.8±0.06 98%	8.3±0.03 98%	8.9±0.04 100%	8.7±0.08 100%	8.4±0.03 96%
Remifentanilo 0.02 mg/mL	L	6.9±0.01 100%	6.8±0.17 100%	7.1±0.07 87%	6.2±0.01 100%	6.5±0.04 100%	6.9±0.03 91%
	PL	6.9±0.02 100%	6.9±0.1 100%	6.9±0.12 92%	6.4±0.01 100%	6.7±0.05 98%	7.3±0.03 92%
Clonidina 0.0075 mg/mL	L	8.7±0.02 100%	8.9±0.14 100%	8.7±0.01 100%	–	–	–
	PL	8.9±0.03 100%	8.9±0.03 100%	8.5±0.01 100%	–	–	–

L: sense protecció de la llum; PL: amb protecció de la llum

Taula 9. Compatibilitat física de diverses perfusions amb clonidina en SF 0.9%

Barreja de fàrmacs	Exposició a la llum	Canvi de color / precipitació		Terbolesa (FNU) (mitjana±SD)	
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Heparina sódica 50 UI/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.14±0.040 0.25±0.105 0.36±0.146
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Furosemida 2 mg/mL	PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.32±0.044 0.55±0.044 0.07±0.006
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Metadona 0.2 mg/mL	PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.09±0.029 0.16±0.010 0.12±0.012
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Insulina 1 UI/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.16±0.053 0.52±0.315 0.10±0.016
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Dopamina 8 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.10±0.010 0.21±0.029 0.09±0.031
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Dobutamina 8 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.13±0.019 0.41±0.040 0.12±0.051
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Clorur mórfic 1 mg/mL	PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.14±0.040 0.43±0.233 0.17±0.021
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Esomeprazol 0.32 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.27±0.154 0.22±0.051 0.22±0.039
Clonidina 0.0075 mg/mL + + Pantoprazol 0.32 mg/mL	L/PL	t_0 t_{4h} t_{24h}	No/No No/No No/No	t_0 t_{4h} t_{24h}	0.39±0.335 0.32±0.156 0.20±0.031

L = sense protecció de la llum – PL = amb protecció de la llum
FNU = Unitats nefelométriques de Formacina – SD = desviació standard

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 189

Taula 10. pH (mitjana±desviació estàndard) de diverses perfusions amb clonidina 0.0075 mg/mL en SF 0.9%

Clonidina 0.0075 mg/mL +	Exposició a la llum	SF 0.9%		
		t_0	t_{4h}	t_{24h}
Heparina sódica 50 UI/mL	L	5.2±0.02	4.9±0.06	5.0±0.15
	PL	5.3±0.03	5.3±0.19	5.1±0.03
Furosemida 2 mg/mL	PL	6.5±0.15	7.2±0.27	7.0±0.01
Metadona 0.2 mg/mL	PL	4.9±0.03	6.0±0.11	5.9±0.04
Insulina 1 UI/mL	L	5.5±0.01	5.4±0.05	5.5±0.03
	PL	5.5±0.01	5.5±0.06	5.8±0.01
Dopamina 8 mg/mL	L	4.2±0.01	3.4±0.006	3.6±0.01
	PL	4.1±0.02	3.9±0.01	3.8±0.11
Clorur mórfic 1 mg/mL	PL	4.5±0.01	4.4±0.02	4.4±0.05
Dobutamina 8 mg/mL	L	3.5±0.01	3.6±0.02	3.6±0.01
	PL	3.5±0.01	3.5±0.04	3.7±0.01
Esomeprazol 0.32 mg/mL	L	8.8±0.04	9.0±0.05	8.7±0.22
	PL	8.9±0.01	9.0±0.07	9.1±0.03
Pantoprazol 0.32 mg/mL	L	8.7±0.02	8.9±0.14	8.7±0.01
	PL	8.9±0.03	8.9±0.03	8.5±0.01

L: sense protecció de la llum; PL: amb protecció de la llum

2. valors de 3.5 - 4.5 per les barreges amb dopamina, dobutamina i metadona,
3. valors clarament bàsics (entre 8.5 - 9) en el cas de les barreges amb els IBP esomeprazole i pantoprazole (taula 10).

En el moment actual està en fase de desenvolupament la metodologia analítica per cromatografia d'alta eficàcia per determinar les concentracions de clonidina.

En el cas de la perfusió de **metadona 0,2 mg/mL**, el pH de les barreges estudiades es va mantenir entre 3.5 i 6.5, excepte en les barreges amb esomeprazole i pantoprazole, que va resultar entre 8.5 i 9 (taula 12).

La tècnica HPLC utilitzada per a l'anàlisi de les concentracions de metadona és la desenvolupada i publicada anteriorment pel nostre grup de treball, convenientment validada per a les actuals condicions de treball[14].

En la barreja de la solución de midazolam 4mg/mL i esomeprazole 0,32 mg/mL amb SF, es va observar un enfosquiment des de t0 fins a formació de precipitat a t24h

La concentració de metadona 0,2 mg/mL es va valorar en les barreges amb adrenalina 0,04 mg/mL, dopamina i dobutamina 8 mg/mL, furosemida 2 mg/mL, noradrenalina 0,32 mg/mL, clonidina 0,0075 mg/mL, insulina 1 UI/mL, heparina sòdica 50 UI/mL, midazolam 4 mg/mL, esomeprazole i pantoprazole 0,32 mg/mL i va resultar superior al 95% de la concentració inicial en tots els casos, excepte a t_{24h} en la barreja amb furosemida (taula 12).

4. Midazolam a concentracions elevades

4.1. Compatibilitat física

La taula 13 mostra els resultats de compatibilitat física de les barreges estudiades amb la perfusió de **midazolam 4 mg/mL**. Les solucions van resultar transparents amb valors de terbolesa pròxims a 0 i cap indici de precipitació o canvi de color, excepte en el cas de la barreja amb esomeprazole 0,32 mg/mL en SF, en la qual es va observar un enfosquiment de la solució des de t_0, i aparició de precipitat a t_{24h}, acompanyada de valors de terbolesa > 40 FNU (fig.3).

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 190

Taula 11. Compatibilitat física de diverses perfusions amb metadona

Barreja de fàrmacs	Diluent	Exposició a la llum	Canvi de color / precipitació		Terbolesa (FNU) (mitjana±SD)	
Metadona 0.2 mg/mL + + Clonidina 0.0075 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.09±0.029
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.16±0.010
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.12±0.012
Metadona 0.2 mg/mL + + Esomeprazol 0.32 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.18±0.031
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.31±0.021
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.59±0.006
Metadona 0.2 mg/mL + + Pantoprazol 0.32 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.21±0.046
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.21±0.031
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.25±0.006
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.19±0.010
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.29±0.055
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.20±0.023
Metadona 0.2 mg/mL + + Adrenalina 0.4 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.37±0.227
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.21±0.098
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.11±0.006
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.40±0.042
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.26±0.202
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.28±0.065
Metadona 0.2 mg/mL + + Furosemida 2 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.14±0.059
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.27±0.269
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.34±0.095
Metadona 0.2 mg/mL + + Dobutamina 8 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.12±0.031
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.97±0.032
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.11±0.006
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.11±0.040
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.22±0.044
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.21±0.119
Metadona 0.2 mg/mL + + Dopamina 8 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.11±0.029
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.08±0.026
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.18±0.012
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.14±0.012
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.23±0.064
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.32±0.083
Metadona 0.2 mg/mL + + Noradrenalina 0.32 mg/mL	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.49±0.021
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.67±0.087
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.30±0.031
Metadona 0.2 mg/mL + + Heparina sódica 50 UI/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.13±0.026
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.19±0.001
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.22±0.095
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.11±0.001
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.35±0.025
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.24±0.125
Metadona 0.2 mg/mL + + Insulina 1 UI/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.09±0.006
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.13±0.006
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.18±0.115
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.08±0.006
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.54±0.064
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.25±0.133
Metadona 0.2 mg/mL + + Midazolam 4 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.1±0.015
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.2±0.041
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.24±0.005
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.12±0.002
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.11±0.011
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.16±0.08

L = sense protecció de la llum – PL = amb protecció de la llum – FNU = Unitats nefelomètriques de Formacina – SD = desviació standard

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 191

Taula 12. pH (mitjana±desviació estàndard) i percentatge de la concentració inicial de Metadona 0.2 mg/mL en diferents perfusions

Metadona 0.2 mg/mL +	Exposició a la llum	SF 0.9%			SG 5%		
		t_0	t_{4h}	t_{24h}	t_0	t_{4h}	t_{24h}
Adrenalina 0.04 mg/mL	PL	4.4±0.06 100%	4.4±0.03 99%	4.2±0.02 100%	4.1±0.02 100%	4.1±0.09 99%	3.9±0.01 100%
Dopamina 8 mg/mL	PL	4.4±0.01 100%	4.3±0.01 100%	4.0±0.02 100%	4.3±0.01 100%	4.4±0.08 100%	4.1±0.01 99%
Dobutamina 8 mg/mL	PL	3.7±0.02 100%	3.8±0.01 99%	3.9±0.06 100%	3.6±0.01 100%	3.6±0.04 97%	3.7±0.01 100%
Furosemida 2 mg/mL	PL	6.4±0.06 100%	6.9±0.28 100%	6.1±0.1 94%	–	–	–
Noradrenalina 0.32 mg/mL	PL	–	–	–	3.6±0.03 100%	3.7±0.03 100%	3.7±0.02 100%
Clonidina 0.0075 mg/mL	PL	4.9±0.03 100%	6.0±0.11 100%	5.9±0.04 99%	–	–	–
Insulina 1 UI/mL	PL	5.1±0.02 100%	5.4±0.16 100%	6.0±0.01 100%	4.3±0.01 100%	4.5±0.09 99%	4.3±0.01 99%
Heparina sódica 50 UI/mL	PL	5.4±0.02 100%	5.3±0.15 100%	5.9±0.02 100%	6.2±0.10 100%	5.5±0.05 99%	5.2±0.02 99%
Esomeprazol 0.32 mg/mL	PL	8.6±0.02 100%	8.8±0.09 100%	8.3±0.28 100%	–	–	–
Pantoprazol 0.32 mg/mL	PL	8.8±0.03 100%	8.8±0.06 99%	8.3±0.03 97%	8.9±0.04 100%	8.7±0.08 99%	8.4±0.03 99%
Midazolam 4 mg/mL	PL	3.3±0.01 100%	3.4±0.02 100%	3.1±0.01 100%	3.0±0.01 100%	3.1±0.005 100%	3.2±0.05 100%

SF 0.9%: Clorur sódic 0.9% – SG5%: glucosa 5% – PL: amb protecció de la llum

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 192

Taula 13. Compatibilitat física de diverses perfusions amb midazolam

Barreja de fàrmacs	Diluent	Exposició a la llum	Canvi de color / precipitació		Terbolesa (FNU) (mitjana±SD)	
Midazolam 4 mg/mL + + Cis-atracuri 2 mg/mL	SF 0.9%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.09±0.017
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.09±0.036
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.67±0.036
	SG 5%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.15±0.035
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.09±0.036
			t_{24h}	–	t_{24h}	–
Midazolam 4 mg/mL + + Esomeprazol 0.32 mg/mL	SF 0.9%	L/PL	t_0	Sí/No	t_0	45.36±1.77
			t_{4h}	Sí/No	t_{4h}	73.16±4.30
			t_{24h}	Sí/Sí	t_{24h}	68.70±2.53
Midazolam 4 mg/mL + + Somatostatina 0.024 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.10±0.036
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.22±0.040
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.11±0.005
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.12±0.023
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.11±0.011
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.16±0.080
Midazolam 4 mg/mL + + Metadona 0.2 mg/mL	SF 0.9%	PL	t_0	No/No	t_0	0.10±0.015
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.20±0.041
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.24±0.005
	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.12±0.002
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.11±0.005
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.11±0.005
Midazolam 4 mg/mL + + Dobutamina 8 mg/mL	SF 0.9%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.29±0.058
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.10±0.011
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.09±0.005
	SG 5%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.07±0.001
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.06±0.015
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.15±0.010
Midazolam 4 mg/mL + + Dopamina 8 mg/mL	SF 0.9%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.19±0.005
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.08±0.011
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.59±0.055
	SG 5%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.01±0.020
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.14±0.010
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.15±0.001
Midazolam 4 mg/mL + + Noradrenalina 0.32 mg/mL	SG 5%	PL	t_0	No/No	t_0	0.12±0.010
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.14±0.026
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.13±0.035
Midazolam 4 mg/mL + + Remifentanilo 0.02 mg/mL	SF 0.9%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.09±0.011
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.15±0.010
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.21±0.072
	SG 5%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.58±0.161
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.21±0.010
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.53±0.051
Midazolam 4 mg/mL + + Insulina 1 UI/mL	SF 0.9%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.14±0.043
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.14±0.015
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.09±0.015
	SG 5%	L/PL	t_0	No/No	t_0	0.18±0.057
			t_{4h}	No/No	t_{4h}	0.24±0.030
			t_{24h}	No/No	t_{24h}	0.24±0.010

L = sense protecció de la llum – PL = amb protecció de la llum – FNU = Unitats nefelomètriques de Formacina – SD = desviació standard

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 193

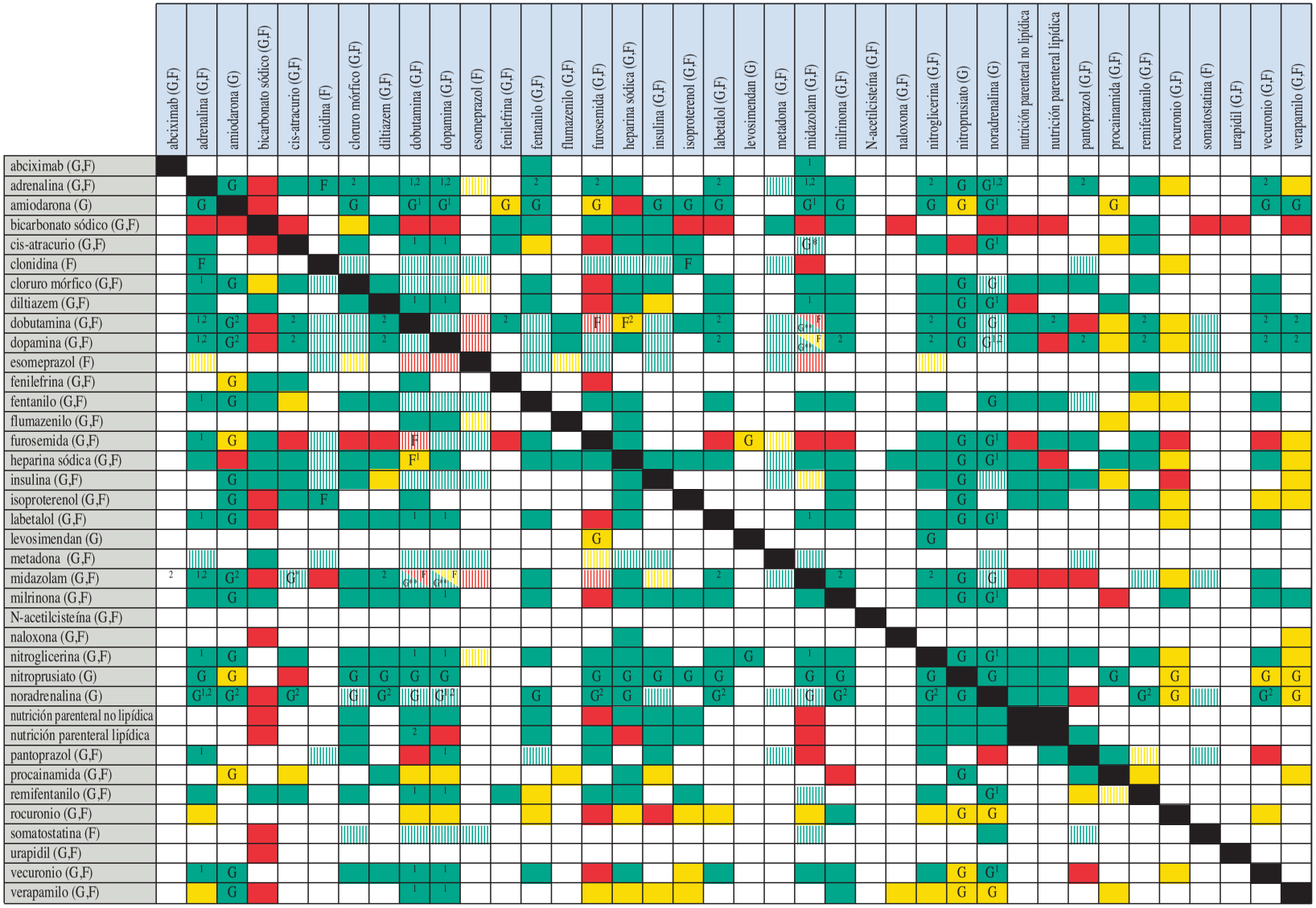
Taula 14. Estabilitat química: pH (mitjana±desviació estàndard) i percentatge de la concentració inicial de midazolam 4 mg/mL en diferents perfusions

Midazolam 4 mg/mL +	Exposició a la llum	SF 0.9%			SG 5%		
		t_0	t_{4h}	t_{24h}	t_0	t_{4h}	t_{24h}
Dopamina 8 mg/mL	L	3.5±0.04 100%	3.5±0.01 100%	3.3±0.005 100%	3.2±0.005 100%	3.3±0.02 100%	3.4±±0.01 100%
	PL	3.4±0.01 100%	3.5±0.01 100%	3.3±0.005 93%	3.2±0.005 100%	3.3±0.02 100%	3.5±0.01 100%
Somatostatina 0.024mg/mL	PL	3.4±0.005 100%	3.3±0.01 100%	3.1±0.005 100%	3.1±0.02 100%	3.1±0.01 100%	3.2±0.01 100%
Metadona 0.2 mg/mL	PL	3.3±0.01 100%	3.4±0.02 100%	3.1±0.01 99%	3.0±0.01 100%	3.1±0.005 100%	3.2±0.05 100%
Noradrenalina 0.32 mg/mL	PL	–	–	–	3.2±0.03 100%	3.2±0.01 100%	3.1±0.005 100%
Dobutamina 8 mg/mL	L	3.4±0.01 100%	3.4±0.01 92%	3.1±0.01 92%	3.1±0 100%	3.1±0 95%	3.3±0 96%
	PL	3.3±0 100%	3.5±0.02 92%	3.1±0.02 92%	3.0±0.02 100%	3.2±0.05 100%	3.2±0.04 100%
Insulina 1 UI/mL	L	3.4±0 100%	3.4±0.005 100%	3.0±0.02 100%	3.1±0.01 100%	3.1±0.005 100%	3.3±0.01 100%
	PL	3.4±0 100%	3.5±0.01 100%	3.2±0.07 100%	3.1±0.01 100%	3.1±0 100%	3.3±0.03 100%
Remifentanilo 0.02 mg/mL	L	3.3±0.01 100%	3.4±0.02 100%	3.1±0.01 100%	3.1±0.005 100%	3.1±0.03 100%	3.1±0.04 100%
	PL	3.4±0.005 100%	3.3±0.01 100%	3.1±0.005 96%	3.1±0.02 100%	3.2±0.01 100%	3.0±0.01 100%
Cis-atracuri 2 mg/mL	L	3.3±0.005 Error	3.3±0.01 Error	3.0±0.005 Error	3.0±0 100%	3.2±0.02 100%	–
	PL	3.2±0.005 Error	3.3±0.01 Error	3.0±0.01 Error	3.1±0.02 100%	3.0±0.005 100%	–
Esomeprazol 0.32 mg/mL	L	4.1±0.04 IST	4.0±0.04 IST	4.0±0.02 IST	–	–	–
	PL	3.9±0.02 IST	3.9±0.005 IST	3.8±0.03 IST	–	–	–

SF 0.9%: Clorur sòdic 0.9% – SG5%: glucosa 5% – PL: amb protecció de la llum

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 194

Taula 15. Taula de compatibilitats de les perfusions utilitzades a la UCI



1. Precaució en la dilució més concentrada ja que no hi ha informació disponible del fàrmac en blau.
2. Precaució en la dilució més concentració ja que no hi ha informació disponible del fàrmac en gris

F Estabilitat en sèrum fisiològic
G Estabilitat en sèrum glucosat

Compatible | Incompatible | Sense informació

Compatibles, però barrejar amb precaució, ja que existeix algun tipus de interacció o informació poc precisa

La informació derivada de l'estudi s'ha destacat en trama per a distingir-la de la informació extreta de la bibliografia.

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg.195

4.2.Estabilitat química

El pH de les barreges amb midazolam va resultar entre 3 i 4 en tots els casos (taula 14). Les concentracions de midazolam en les barreges d'estudi van ser determinades mitjançant la tècnica cromatogràfica prèviament desenvolupada pel nostre grup, convenientment validada per a les condicions d'estudi reals[15].

La taula 14 mostra el pH i les barreges en què es va determinar la concentració de midazolam, que es va mantenir per sobre del 95% de la concentració inicial en tots els casos, amb algunes excepcions:

– Les barreges amb dobutamina i dopamina en SF (t_{4h} i t_{24h}) en les quals s'observa una davallada de les concentracions inicials d'aproximadament un 10%
– La concentració de midazolam en la barreja amb esomeprazole va resultar inferior a la sensibilitat de la tècnica.
– Els resultats analítics de cisatracuri no són valorables per un possible error en la tècnica cromatogràfica.

DISCUSSIÓ

En el cas de midazolam i els fàrmacs vasoactius (dopamina, dobutamina i noradrenalina), hi ha bibliografia abundant sobre compatibilitat amb altres fàrmacs. Tanmateix, no hi ha informació disponible de la compatibilitat d'aquests fàrmacs quan s'utilitzen a concentracions elevades (8 mg/mL en el cas de dopamina i dobutamina, 0,32 mg/mL per noradrenalina o 4 mg/mL per midazolam), per altra banda situació molt freqüent en l'entorn del pacient crític.

Aquest estudi mostra que dopamina [x 8], dobutamina [x 8] i noradrenalina 0,32 mg/mL, són físicament compatibles quan es barregen entre si. Quan a compatibilitat química, s'observa que les tres perfusions presenten un interval de pH molt similar (3 - 5), que no es modifica en les barreges respectives. En mesurar les concentracions de dopamina i dobutamina en les barreges, les concentracions d'ambdós fàrmacs es mantenen >95% durant 24h. Per altra banda,

Un canvi de color en la barreja no sempre es tradueix en incompatibilitat química dels components de la mescla

Els resultats de l'estudi seran perfectament aplicables a altres àmbits ja que els fàrmacs i les perfusions estudiades són molt habituals en l'entorn del pacient crític

quan els fàrmacs vasoactius es barregen amb altres perfusions d'ús comú a les UCI, s'obtenen barreges físicament compatibles, a excepció de la barreja **dobutamina amb furosemida en SF** (fig. 1). Les barreges de dopamina i dobutamina 8 mg/mL amb metadona 0,2 mg/mL i esomeprazole són, a més, químicament compatibles ja que la concentració dels fàrmacs en les barreges respectives es manté >95% a tots als temps estudiats.

Midazolam 4 mg/mL es va barrejar amb nou fàrmacs d'administració freqüent en perfusió a la UCI i vam obtenir barreges físicament estables, exceptuant la barreja amb **esomeprazole** (fig. 3).

Les barreges amb dopamina i dobutamina 8 mg/mL en SG5% són químicament compatibles, però quan el diluent és SF s'observa una davallada en la concentració de midazolam per sota del 95% de la concentració inicial; també es veu afectada la concentració de dobutamina en aquesta barreja fet que confirma la possibilitat que dos fàrmacs que semblen físicament compatibles puguin interaccionar químicament.

Esomeprazole és l'IBP d'introducció més recent en el mercat i tenim molt poques dades sobre compatibilitat amb altres fàrmacs. L'estudi ha permès conèixer l'estabilitat física de la perfusió d'esomeprazole amb 13 fàrmacs, observar tres barreges incompatibles (midazolam, dopamina i dobutamina), que coincideixen amb les que el pH resultant ha estat més baix. La disminució de la concentració d'esomeprazole en aquestes barreges confirma, per altra banda, la seva incompatibilitat química amb aquests fàrmacs.

Dels resultats de l'estudi també es dedueix l'existència d'incompatibilitat fisicoquímica entre esomeprazole i nitroglicerina (aparició de color a les 24 h). Per altra banda, el canvi de color observat a t_{24h} en la barreja amb clorur mòrfic no es correlaciona amb una

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 196

disminució significativa de la concentració d'esomeprazole a la perfusió. D'aquest fet en podem deduir que un canvi de color en la barreja no sempre es tradueix en incompatibilitat química dels components de la mescla. Tot i així, abans de recomanar-ne l'ús caldria un estudi més exhaustiu de compatibilitat química en cada cas concret. Per últim, la barreja d'esomeprazole amb metadona es pot considerar físicament i químicament compatible.

Per altra banda, vam completar la informació existent sobre compatibilitat de **pantoprazole** 0,32 mg/mL amb l'estudi de cinc barreges més, que van resultar totes físicament compatibles, a excepció de la barreja amb remifentanil 0,02 mg/mL, que presenta canvi de coloració a t_{24h}, acompanyat de disminució en la concentració de pantoprazole. Es pot confirmar la compatibilitat física i química de la barreja pantoprazole-metadona en SF i SG5% amb protecció de la llum.

Per últim, l'estudi aporta informació sobre la compatibilitat de les perfusions de **metadona i clonidina** amb altres fàrmacs. Les 19 barreges estudiades van resultar físicament compatibles. Per altra banda, com s'ha comentat anteriorment, la determinació cromatogràfica de metadona en les barreges va permetre confirmar la compatibilitat química de las perfusions amb dopamina i dobutamina 8 mg/mL, pantoprazole i esomeprazole 0,32 mg/mL, i midazolam 4 mg/mL .

Tots els resultats obtinguts van completar la taula d'estabilitats (taula 15), en color verd els que van completar els resultats positius i en color vermell les barreges clarament incompatibles. El color groc l'hem reservat per a aquelles barreges que va resultar físicament compatibles a t_0 i t_{4h}, però que presentaven precipitació i/o canvi de color, o un increment en la terbolesa a $t_{24h,}$ o alguna altra circumstància que vam considerar convenient especificar.

Si bé l'estudi aporta informació abundant sobre la compatibilitat d'un grup de fàrmacs d'ús molt freqüent en el pacient crític, ha estat impossible determinar la concentració de tots els fàrmacs en les barreges, per limitació de cost i temps. Per poder afirmar que una barreja és químicament compatible és necessari analitzar que no hi ha hagut canvi en la concentració inicial de cap dels dos fàrmacs. Per aquest motiu, queda pendent de confirmació l'estabilitat química d'algunes de les barreges estudiades. Sí que ha estat possible determinar les concentracions dels dos principis actius en el cas de barreges binàries de dopamina, dobutamina, esomeprazole, pantoprazole, metadona i midazolam i s'han observat algunes incompatibilitats molt evidents fins ara desconegudes

Els resultats de l'estudi seran perfectament aplicables a altres àmbits ja que els fàrmacs i les perfusions estudiades són molt habituals en l'entorn del pacient crític. Per tant, la informació derivada d'aquest estudi permetrà ampliar el coneixement sobre compatibilitat fisicoquímica de barreges endovenoses d'ús freqüent en les unitats de cures intensives i contribuirà a millorar l'administració segura de medicaments en el pacient crític.

BIBLIOGRAFIA

1. Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusions solutions to reduce the risk of incompatibility. Am J Health-Syst Pharm. 2008;65:1648-54.
2. DeMonaco HJ. Intravenous drug compatibility. Crit Care Med 1990; 18:896.
3. Grillo JA, Gonzalez ER, Ramaiya A, et al. Chemical compatibility of inotropic and vasoactive agents delivered via a multiple line infusion system. Crit Care Med 1995;23:1061-6.
4. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. Eur J Clin Pharmacol 2004; 59:815-7.
5. Trissel LA. Handbook on injectable drugs 14th ed. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, 2007.
6. Up to Date On line, v18.1, 2010
7. Drugdex, Micromedex v1.0, 2010
8. Guía práctica de preparación y administración de medicamentos inyectables. Hospital Universitario de Salamanca 2007.
9. Stabilis 4.0. Disponible en: http://www.stabilis.org
10. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), 2003.
11. Dandurand KR, Stennett DJ. Stability of dopamine hydrochloride exponed to blue-light phototherapy. Am J Hosp Pharm.1985;25:494-500.
12. Gupta VD, Stewart KR. Stability of dobutamine hydrochloride and verapamil hydrochloride in 0.9% sodium chloride and 5% dextrose injections. Am J Hosp Pharm. 1984;41:686-9.
13. Kupiec TC, Aloumanis V, Ben M, Trissel LA, Chan P, Patterson J. Physical and chemical stability of esomeprazole sodium solutions. Ann Pharmacother. 2008 Sep;42(9):1247-51.
14. Soy D, Roca M, Deulofeu R, Montes E, Codina C, Ribas J. Estabilidad de las soluciones orales de clorhidrato de metadona en suero fisiológico. Farm Hosp 1998;22(5):249-251.
15. Soy D, Lopez MC, Salvador L, Parra L, Roca M, Chabas E, Codina C, Modamio P, Mariño EL, Ribas J. Stability of an oral midazolam solution for premedication in paediatric patients. Pharm World Sci. 1994 Dec 2;16(6):260-4.
16. Lang JR, Bolton S. A comprehensive method validation strategy for bioanalytical application in the pharmaceutical industry. J Pharm Biomed Anal 1991; 5:61-75.



MGOF

MÀSTER EN GESTIÓ DE L'OFICINA DE FARMÀCIA

Millori la gestió

i obtingui més rendibilitat

Adreçat a titulars d'oficina de farmàcia

4 Mòduls

El farmacèutic com a responsable financer i de fiscalitat
El farmacèutic com a responsable de la gestió de persones
El farmacèutic com a responsable de màrqueting
Desenvolupament personal

7 Seminaris

Fitness mental
Gestió de qualitat
Compres, estocs i logística
Prevenció de riscos laborals
Requisits legals de la farmàcia actual
Internet 2.0 com a eina de màrqueting
Tècniques de venta

3 Conferències *farmaexperience*

Més de 20 professors experts en gestió i farmàcia

Possibilitats de finançament

Places limitades

Informació: Tel. 93 244 07 13 formacio@cofb.net www.cofb.cat

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 198

FARMACOGENÒMICA, FARMACOGENÈTICA I PRÀCTICA CLÍNICA: REALITAT I EXPECTATIVES

J.M. GUIU
Bioquímic i Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària.

Un dels avenços científics més importants dels últims anys ha estat la seqüenciació del genoma humà per l'*Human Genome Project.*[1] La seqüència completa del genoma va veure la llum l'abril del 2003, coincidint amb el 50è aniversari de la publicació del descobriment de la doble hèlix de l'estructura del DNA.[2] Des de llavors, els progressos en tecnologia de la seqüenciació, la computació i la bioinformàtica han fet possible un creixement exponencial de la recerca en el camp de la genètica. Tot plegat ha permès que la recerca genètica pogués abordar no només malalties monogenètiques relativament rares, sinó també malalties més comunes i genèticament més complexes com el càncer, les malalties cardiovasculars o la diabetis, que no només són més freqüents, sinó que també tenen un efecte més important en la salut pública, ja que són les responsables de la major part de la morbilitat i la mortalitat de la nostra societat.

L'estudi de la seqüenciació del genoma també ha servit per comprendre la influència genètica de les diferents variacions en l'ADN en la resposta als fàrmacs. L'EMEA defineix el concepte de *farmacogenòmica* com "l'estudi de les variacions de l'ADN i l'ARN en relació amb la resposta a fàrmacs" i la *farmacogenètica* com "l'estudi de les variacions en la seqüència de l'ADN en relació amb la resposta a fàrmacs"[3], de manera que podem dir que la farmacogenètica és una part de la farmacogenòmica. Dit d'una altra manera, la farmacogenòmica avalua d'una forma àmplia els determinants moleculars del genoma, transcriptoma o proteoma, mentre que la farmacogenètica es limita a marcadors genètics específics. Malgrat aquestes subtils diferències, actualment hi ha un ampli solapament en l'ús d'aquests dos termes en la literatura i sovint s'utilitzen en contextos en els quals són intercanviables.

L'aplicació d'aquestes disciplines a la pràctica clínica incideixen en la idea de la medicina personalitzada, l'objectiu de la qual és utilitzar les dades del genoma de cada individu per evitar malalties prevenibles o per seleccionar un tractament amb probabilitats elevades de ser altament eficaç i segur d'acord amb la constitució genètica de cada persona.[2] Igual que passa amb moltes tecnologies, el cost de la seqüenciació de l'ADN d'una persona ha disminuït significativament en els últims anys (figura 1), dada que fa preveure que la medicina personalitzada i la utilització de les dades genòmiques de l'individu en la pràctica clínica serà una quelcom que s'anirà estenent en el futur.

La seqüenciació del genoma ha servit per comprendre la influència genètica de les diferents variacions en l'ADN en la resposta als fàrmacs

REALITATS I EXPECTATIVES EN LA PRÀCTICA CLÍNICA

La gran majoria dels fàrmacs que avui en dia s'utilitzen presenten una variabilitat interindividual elevada en la resposta clínica, tant en el tractament de malalties cròniques com agudes. La proporció de pacients que responen positivament a les medicacions és, de

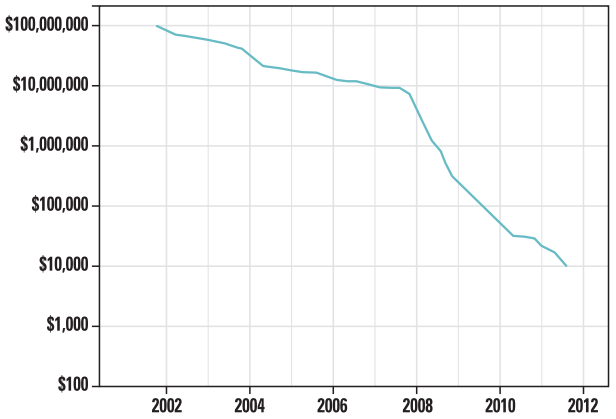


Figura 1. Cost de la seqüenciació del genoma humà. Dades fins al juliol del 2011. (Modificat de National Human Genome Resesarch Institute, NIH, Bethseda, EEUU)
http://www.genome.gov/27541954 [Consultat el 17-10-2011]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 199

mitjana, només d'un 50% (amb un rang que va del 25 al 60%),[4] dada que dóna a entendre que la resta de pacients no reben el tractament més apropiat, fet que comporta que en moltes patologies s'hagi d'anar canviant de tractament de forma empírica fins a trobar el més adequat). D'altra banda, l'aparició d'efectes secundaris es pot expressar en patrons completament diferents a un mateix règim terapèutic. La gran heterogeneïtat en l'expressió fenotípica de la resposta als tractaments o les reaccions adverses a medicaments (RAM) es originada per una complexa interacció entre múltiples variants genètiques i factors de l'entorn.[5]

Tot i la disponibilitat actual de grans quantitats de dades genòmiques, encara queda molt per descobrir sobre les funcions que codifica cada gen i com afecta al fenotip de la malaltia i la resposta al tractament. En aquest context, avui en dia la farmacogenòmica representa una eina clau en l'aplicació dels nous descobriments en la recerca bàsica en aportacions d'utilitat clínica i en la creació de vies més cost-efectives al desenvolupament de nous fàrmacs,[6] el que avui en dia es coneix com a medicina traslacional. Atenta a aquest fet, la indústria farmacèutica ha aplicat la farmacogenòmica al desenvolupament de nous medicaments mitjançant la correlació de mesures quantitatives en els tests diagnòstics amb els resultats terapèutics obtinguts. En aquest sentit, les proves farmacogenòmiques sobre el genotip d'un individu es poden considerar com un tipus de biomarcador.[7]

El concepte de biomarcador es refereix a qualsevol característica útil que pugui ser mesurada i utilitzada com a indicador d'un procés biològic normal, patogènic o fins i tot una resposta farmacològica a un agent terapèutic. Per ser vàlids, els biomarcadors han de presentar uns valors predictius positius i negatius elevats, ser el màxim de simples, repetibles, obtinguts a partir d'un fluid o teixit corporal d'accés fàcil o mostreig i presentar una bona relació cost/efectiva.[7] D'aquesta manera, avui en dia ja tenim alguns tests farmacogenètics i les fitxes tècniques d'alguns medicaments incorporen informació sobre aquest tipus de biomarcadors. No obstant la introducció de tests farmacogenètics a la pràctica clínica real ha estat relativament lenta i avui encara són pocs els que es duen a terme de forma rutinària.[5] Alguns exemples dels diferents biomarcadors incorporats a la pràctica clínica es poden veure a la taula 1.

Les fitxes tècniques d'alguns medicaments ja incorporen informació sobre biomarcadors farmacogenòmics

EXEMPLES ACTUALS DE LES APLICACIONS DE LA FARMACOGENÒMICA

Oncologia

El càncer és molt heterogeni i presenta variacions tant genotípiques com fenotípiques en pacients diagnosticats d'un mateix tipus de càncer i en un mateix estadi de la malaltia. La major part de les teràpies contra el càncer es basen en molècules dirigides contra receptors tant de la superfície cel·lular com intracel·lulars, de manera que les mutacions en alguns components de les vies de senyalització poden influir en la sensibilitat o resistència a un determinat medicament. A més, una de les àrees de recerca on més s'està estudiant actualment és que aquestes mutacions puguin tenir un valor predictiu en els resultats al tractament de manera que també formin part en la decisió de la selecció del medicaments que s'utilitzaran en el tractament.

Potser el test més conegut és l'utilitzat per amplificar el gen del receptor *HER2* que s'usa per guiar el tractament del càncer de mama[a]. Les pacients que sobreexpressen aquest receptor (aproximadament 1 de cada 4 pacients amb càncer de mama) són candidates a rebre trastuzumab. La sobreexpressió de l'oncogen *HER2* s'ha relacionat amb un creixement i una metàstasi tumoral incrementada, pitjor pronòstic i resistència a la quimioteràpia convencional. El tractament amb trastuzumab només es té en consideració si la pacient és triple positiu, estadi que es defineix per uns nivells molt elevats d'expressió de la proteïna HER2 en el tumor.[8] Des de la introducció del trastuzumab, el diagnòstic farmacogenètic ha esdevingut un element clau en el tractament d'aquest tipus de càncer.

L'erlotinib (Tarceva®) i el gefitinib (Iressa®) són dos inhibidors de tirosina-cinasa dissenyats per inhibir aquesta funció del receptor de creixement epidèrmic (*epidermic growth factor receptor*, EGFR), el qual quan muta s'identifica com a factor que pot influenciar en la predisposició en el càncer de pulmó.[9]

a. La sobreexpressió del receptor HER2 es pot detectar mitjançant tècniques d'immunohistoquímica (IHC). L'amplificació del gen HER2 pot ser detectada mitjançant hibridació *in situ* per fluorescència (FISH) o per hibridació in situ per colorimetria (CISH).[8]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 200

Taula 1. Selecció d'alguns biomarcadors farmacogenòmics aprovats per l'FDA

Biomarcador	Fàrmac	Principal indicació
Expressió de CCR5	Maraviroc	Infecció per VIH
c-KIT	Imatinib	Tumors de l'estroma gastrointestinal
CYP2C9, VKORC1	Warfarina	Anticoagulació oral
CYP2C19	Voriconazole	Antifúngic
CYP2C19	Clopidogrel	Antiagregant plaquetari
CYP2D6	Atomoxetina, fluoxetina	Dèficit d'atenció per hiperactivitat, depressió, TOC
CYP2D6	Risperidona	Antipsicòtic
CYP2D6	Codeïna	Analgèsic
CYP2D6	Carvedilol	Hipertensió essencial, angina de pit crònica estable
Dèficit de *DPD*	Capecitabina, 5-fluorouracil	Càncer colorectal
Mutació EGFR	Erlotinib	Càncer de pulmó no microcític
EGFR, Mutació de K-Ras	Cetuximab, panitumumab	Càncer colorectal
Dèficit de G6PDH	Rasburicasa	Hiperuricèmia
Sobreexpressió de HER2/neu	Trastuzumab	Càncer de mama
HLA-B*1502b	Carbamazepina, fenitoïna	Epilèpsia
HLA-B*570	Abacavir	Infecció per VIH
Presència de cromosoma Ph	Dasatinib, imatinib	Leucèmia limfoblàstica aguda
TPMT	Azatioprina, 6-MP, tioguanina	Immunosupressió, Leucèmia mieloide aguda
UGT1A1	Irinotecan	Càncer colorectal
Expressió de PML/RAR	Tretinoïna	Leucèmia promielocítica aguda

Elaborat a partir de *Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels*, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, EEUU). http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm [Consultat el 17-10-2011]

Un estudi en població asiàtica va demostrar el paper de la mutació en EGFR com a predictor de millors resultats en la resposta a gefinitib, l'acció de gefitinib es limitava bàsicament als pacients amb la mutació positiva, mentre que els pacients sense aquesta mutació es beneficiaven més de la quimioteràpia convencional amb carboplatí-paclitaxel.[10] Els anticossos monoclonals cetuximab (Erbitux®) i panitumumab (Vectibix®), utilitzats en el tractament del càncer colorectal, també es dirigeixen contra EGFR. Les mutacions en *K-ras* poden activar la via *Ras/Raf/MAPK* independentment d'EGFR, de manera que en pacients que presentin aquest tipus de mutacions aquests fàrmacs no seran útils.[9]

L'irinotecan és un citostàtic utilitzat en el tractament del càncer colorectal i es considerat un fàrmac de primera línia de tractament d'aquest càncer en combinació amb altres citostàtics. Tanmateix, com la majoria dels fàrmacs utilitzats en quimioteràpia té una toxicitat limitant que comprèn la diarrea i la neutropènia greu. Un dels motius perquè tingui efectes més tòxics en uns pacients que en altres és el seu metabolisme. Els pacients amb el polimorfisme *UGT1A1*28* s'associen a una expressió disminuïda del gen *UGT1A1* i una activitat de glucuronidació disminuïda del metabòlit actiu de l'irinotecan, el SN38. Això repercuteix en nivells més elevats en sang d'aquest metabòlit actiu i, per tant, una toxicitat més elevada de l'irinotecan.[9] L'any 2005, l'FDA va recomanar afegir a la fitxa tècnica de l'irinotecan el factor de risc per neutropènia greu del genotip *UGT1A1*28*.

Un altre exemple de toxicitat per una alteració en el metabolisme del fàrmac és el dèficit hereditari de l'enzim tiopurina metiltransferasa (TPMT), que està involucrat en el metabolisme de citostàtics com la 6-mercaptopurina, la 6-tioguanina o immunosupressors com l'azatioprina. Els pacients amb aquest dèficit han

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 201

mostrat una toxicitat hematopoètica greu a dosis normals d'aquests fàrmacs.[9]

CARDIOLOGIA

La recerca de farmacogenòmica aplicada al camp de la cardiologia s'emmarca especialment en els antitrombòtics. D'una banda, els més clàssics com la warfarina (Aldocumar®), l'acenocumarol (Sintrom®) o fins i tot el clopidogrel (Plavix®, Iscover®, ...), i de l'altra, els nous agents anticoagulants d'introducció recent al mercat com el dabigatran etexilat mesilat (Pradaxa®) o el ribaroxavan (Xarelto®).[5]

Els anticoagulants orals (ACO) d'estructura cumarínica (warfarina, acenocumarol), han representat el tractament estàndard dels trastorns tromboembòlics durant anys i, malgrat l'eficàcia demostrada, aquests fàrmacs tenen un marge terapèutic estret i presenten un risc alt d'hemorràgia, especialment durant la fase inicial del tractament. També hi ha una variabilitat elevada en la resposta individual als anticoagulants cumarínics que depèn de l'edat del pacient, el sexe, l'índex de massa corporal, ser o no fumador, la ingesta de vitamina K i la farmacoteràpia concomitant al tractament; fet que requereix una monitorització i ajustaments de dosis freqüents. Durant els últims deu anys s'han evidenciat les diferències interindividuals degudes a la variabilitat genètica en dos enzims: el CYP2C9, que metabolitza els ACO i el VKORC1, que n'és la diana farmacològica[9]. Els al·lels *CYP2C9*2 i *3* disminueixen l'activitat enzimàtica de CYP2C9 i inhibeixen el metabolisme dels ACO. El polimorfisme *VKORC1-1639G>A* influeix en la resposta farmacodinàmica de les cumarines. Tanmateix, malgrat aquesta informació pugui ajudar a l'optimització de les dosis d'ACO, la variabilitat elevada pel gran nombre de factors involucrats i la falta encara d'assajos clínics randomitzats que puguin aportar una evidència científica consistent fan que la monitorització clàssica (mitjançant l'INR), sigui encara indiscutible.

El clopidogrel és avui en dia un tractament estàndard de la síndrome coronària aguda. La no resposta a clopidogrel es calcula que es produeix en el 25% dels pacients, els quals presenten un efecte antiagregant subterapèutic i s'associa a un risc incrementat de recurrència d'episodis isquèmics. Hi ha una evidència creixent que assenyala que la resposta a clopidogrel pot estar determinada pel genotip de CYP2C19. Concretament, l'al·lel *CYP2C19*2* té una funció disminuïda, en ser el clopidogrel un profàrmac que necessita metabolitzar-se per ser actiu, aquest procés provoca una activitat infraterapèutica.[5]

PSIQUIATRIA

Els antipsicòtics típics exerceixen la seva acció sobre la via dopaminèrgica. Alguns estudis han descrit una associació significativa entre els polimorfismes dels gens del receptor dopaminèrgic *DRD2 i DRD3* i els resultats en la resposta.[9] Pel que fa als antipsicòtics atípics, els estudis farmacogenètics detecten una associació entre els gens del receptor de serotonina i *HTR2A i HTR2C* i els resultats en la resposta.[9]

També s'han identificat associacions entre el resultat del tractament i els gens codificants pels sistemes serotoninèrgics i noradrenèrgics. Concretament, en polimorfismes dels gens del transportadors de serotonina *5-HTTLPR (SLC6A4)* i en gens codificants dels receptors de serotonina *HTR2A i HTR1A*.[9]

Els estudis d'associació a escala genòmica (*Genome-wide association studies*, GWAS) han identificat determinants genètics en la resposta al liti. En el cas d'aquest fàrmac, la resposta fenotípica és complexa i el mecanisme d'acció encara no està del tot clar. Malgrat això, alguns estudis han vinculat els gens que codifiquen per a la via del inositol el mecanisme d'acció del liti.[5] També s'han descrit associacions entre la resposta al liti i el polimorfisme de *5-HTTLPR* del gen *SLC6A4* del transportador de serotonina.

D'altra banda, molts estudis farmacogenètics en psiquiatria han donat resultats rellevants en el paper del metabolisme en aquesta àrea terapèutica. La major part de medicaments psiquiàtrics són metabolitzats per isoenzims del complex CYP450. Concretament, els antidepressius i els antipsicòtics es metabolitzen principalment per *CYP2D6*, CYP1A1, CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19.[9] Molts estudis descriuen que els polimorfismes del CYP2D6 poden predir el metabolisme i el risc de patir més efectes adversos a la risperidona, però sense que això es relacioni amb la resposta.[9] D'aquesta manera, el genotipat del gen *CYP2D6* pot ser útil per identificar els pacients candidats a ser monitoritzats mitjançant nivells sèrics del fàrmac o per aparició d'efectes adversos.[5]

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 202

MALALTIES INFECCIOSES

La farmacogenòmica juga un paper molt important en les malalties infeccioses. Des de fa ja uns quants anys s'utilitza un biomarcador (l'al·lel *HLA-B*5701*) en el tractament amb abacavir (Ziagen®) per prevenir una síndrome d'hipersensibilitat amb complicacions potencialment greus medicament que forma part de l'arsenal terapèutic antiretroviral. La utilització d'aquest biomarcador en l'ús d'abacavir està tan implantada avui, que no s'inicia cap tractament amb aquest fàrmac fins a tenir els resultats de l'anàlisi farmacogenètica.

La variant *c.516G/T* en el gen que codifica *CYP2B6* també s'ha identificat com un biomarcador farmacogenètic potencial per als efectes adversos relacionats amb efavirenz (Sustiva®)[9], un altre antiretroviral.

Tanmateix, el tractament de les malalties infeccioses s'enfronta amb el repte de les resistències a antibiòtics, resultat d'un ús inadequat d'aquests. En els últims anys s'han desenvolupat nombroses eines en el camp de la biologia molecular per proporcionar assajos diagnòstics més ràpids i acurats en aquesta àrea que permetin l'inici més precoç i eficient del tractament adequat, especialment en els casos de virus o de bacteris multiresistents.

OBSTACLES A LA IMPLANTACIÓ

En major o menor mesura, aquestes tecnologies tenen moltes probabilitats d'estendre's a la pràctica clínica habitual l'objectiu d'aplicar una "medicina personalitzada" o estratificada. Malgrat que aquest concepte avui se'ns ven com a quelcom innovador, metges i farmacèutics hem estat aplicant medicina personalitzada durant anys[11], ja que l'objectiu d'aquesta medicina inclou un diagnòstic correcte, la selecció del fàrmac més adequat a cada pacient amb la dosi òptima, l'ajust de dosi en individus amb característiques fisiopatològiques específiques, utilitzar la forma farmacèutica correcta, l'ajust de la freqüència o fins i tot el temps que dura d'administració en el cas de la via endovenosa, per enumerar alguns exemples.

L'evidència que el cost que comporten els tests farmacogenètics es justifica en resultats clínics encara és força escassa, especialment amb la limitació que representa l'augment de la despesa en salut actual i el que suposa dissenyar i dur a terme assajos clínics randomitzats que justifiquin aquestes noves pràctiques.[12] I és que el cost d'aplicar aquests tests no prové únicament dels dispositius o de l'equipament dels assaigs *in vitro* o el *xips* d'ADN, sinó també de la despesa en computació, anàlisi i interpretació de totes dades generades.[13,14] Tenir un munt de dades sense que se'n derivi una interpretació pràctica, no aportaria cap benefici clínic per al pacient.

Alhora, la difusió d'aquestes eines es troba amb l'entrebanc que la major part dels professionals que han de sol·licitar aquests tests no han estat formats en l'ús d'aquestes eines.[15] Segurament, la formació dels professionals sanitaris i l'entrada d'aquests tests en les guies de pràctica clínica seran la porta d'entrada a aquestes tecnologies, però d'una forma molt més lenta del que es podria pensar en un principi.

No sabem encara com es regularà en un futur tot aquest nou paradigma, i si tots els tests disponibles seran subjectes de ser financiables o si els mateixos pacients podran sol·licitar-los pel seu propi compte. El que és segur és que la implantació de qualsevol test passarà per un sedàs en el què haurà de demostrar la relació cost-eficiència abans de poder ser utilitzat.

Un altre aspecte a tenir en compte és l'estandardització i els controls de qualitat. Actualment moltes empreses ofereixen aquests productes, i moltes vegades amb tecnologies tant noves que encara no estan validades.[16] De fet, la falta actual d'estàndards per a assajos i mostres d'alta qualitat ha esdevingut un dels obstacles més importants en la recerca del càncer.[16]

La farmacogenètica pot identificar el risc d'un individu a patir una malaltia, cosa que pot suscitar recels en termes de respecte a la privacitat o discriminació genètica per optar a una assegurança mèdica o a un lloc de treball. Garantir la privacitat d'aquestes dades en un entorn en el qual sembla indiscutible poder disposar d'una història clínica electrònica, accessible a gran nombre de professionals, planteja també un aspecte nou a abordar.

L'ATENCIÓ FARMACÈUTICA I LA MEDICINA PERSONALITZADA: QUEDAR-SE AL MARGE O APROFITAR L'OPORTUNITAT PER SER MÉS EMPRENEDORS?

L'atenció farmacèutica potencia la funció sanitària del farmacèutic i centra la seva activitat professional en aspectes relacionats amb l'ús òptim del medicament i l'educació sanitària.[17] Si el farmacèutic vol aportar un valor afegit a l'atenció sanitària, de forma inexorable la medicina individualitzada i les teràpies dirigides no

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 203

poden quedar al marge de l'activitat farmacèutica ni del seu corresponent ventall de coneixements.

I és que com succeeix amb la resta de tests diagnòstics, el farmacèutic com a professional sanitari entrarà en la discussió sobre la conveniència i l'evidència que poden aportar els diferents tests relatius als medicaments i la seva eficàcia.[18]

Gràcies a la plataforma de difusió que permet Internet, podem trobar fàcilment empreses que ofereixen tests genètics directament als pacients, fins a l'extrem que només cal que aquests enviïn una mostra de saliva i l'empresa els tramet un informe extremadament detallat. Els pacients necessiten algú per comprendre i analitzar aquesta informació. I és aquí on també entra la figura del farmacèutic com a professional que entèn aquesta informació des de la perspectiva farmacogenòmica de l'optimització dels tractaments o d'educació sanitària, per exemple si un pacient presenta un risc més elevat a patir una malaltia cardiovascular per la seva predisposició genètica.

Incorporar la farmacogenòmica als serveis de seguiment farmacoterapèutic que avui ofereixen els farmacèutics permetrà optimitzar els resultats dels tractaments dels pacients. El farmacèutic podrà avaluar noves interaccions potencials o recomanar alternatives terapèutiques per reduir efectes adversos, en col·laboració conjunta amb els pacients i altres professionals sanitaris.[15]

Actualment, encara estem en els primers estadis de la implantació i la utilització de la farmacogenòmica, que ha de demostrar el seu valor en termes de resultats i de costos i que alhora es presenta com un repte per a tots els professionals, el sistema sanitari i els pacients.

CONCLUSIONS

Cada vegada més, aplicar la informació genètica a l'optimització de la farmacoteràpia ha de permetre practicar medicina més personalitzada. Potser a una velocitat més ràpida en àrees com l'oncologia, però sens dubte l'augment de la informació farmacològica sobre les bases genètiques en la resposta als fàrmacs, les interaccions farmacològiques i la interpretació de la variabilitat en la resposta propiciarà la seva difusió a la resta de disciplines.

La medicina personalitzada és senyal d'una bona pràctica clínica i hem d'estar atents als avenços que es produeixen en aquest camp. Malgrat tot, cal tenir present que tot i que les proves genètiques poden oferir noves eines amb què treballar en la nostra pràctica clínica habitual, no canvien l'objectiu fonamental dels professionals de la salut: adaptar-se a les circumstàncies individuals de cada pacient.

BIBLIOGRAFIA

1. Trent RJ. Pathology practice and pharmacogenomics. Pharmacogenomics 2010; 11(1): 105–111.
2. Vijverberg SJ, Pieters T, Cornel MC. Ethical and social issues in pharmacogenomics testing. Curr Pharm Des 2010;16(2):245–252.
3. ICH Topic E15. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. Europeam Medicines Agency, 2007. [Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/ 2009/09/WC500003888.pdf] consultat el 17-10-2011
4. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med 2001 May;7(5):201-204.
5. Ventola CL. Pharmacogenomics in clinical practice: reality and expectations. P T 2011 Jul;36(7):412-450.
6. Shin J, Kayser SR, Langaee TY. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. Am J Health Syst Pharm 2009 Apr 1; 66(7):625-637.
7. de Koning P, Keirns J. Clinical pharmacology, biomarkers and personalized medicine: education please. Biomark Med 2009 Dec; 3(6):685-700.
8. Fitxa tècnica Herceptin®. [Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/ document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf] consultat el 17-10-2011
9. Squassina A, Manchia M, Manolopoulos VG, Artac M, Lappa-Manakou C, Karkabouna S, et al. Realities and expectations of pharmacogenomics and personalized medicine: impact of translating genetic knowledge into clinical practice. Pharmacogenomics 2010 Aug;11(8):1149-1167.
10. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009 Sep 3;361(10):947-957.
11. Florence AT, Lee VH. Personalised medicines: more tailored drugs, more tailored delivery. Int J Pharm 2011 Aug 30; 415(1-2):29-33.
12. Flowers CR, Veenstra D. The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. Pharmacoeconomics 2004;22(8):481-493.
13. You JHS. Pharmacoeconomic evaluation of warfarin pharmacogenomics. Expert Opin Pharmacother 2011 02/01; 2011/10; 12(3):435-441.
14. Gervasini G, Benítez J, Carrillo J. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. Eur J Clin Pharmacol 2010 Aug 01(8):755-774.
15. American Pharmacists A. Integrating pharmacogenomics into pharmacy practice via medication therapy management. J Am Pharm Assoc (2003) 2011 Oct 14:e64-e74.
16. Walk EE. Improving the power of diagnostics in the era of targeted therapy and personalized healthcare. Curr Opin Drug Discov Dev 2010;13(2):226–234.
17. Foro de Atención Farmacéutica :documento de consenso. 1ª ed. Madrid: Ediciones CONGRAL; 2008.
18. Kaldy J. Personalized medicine: genetic component to providing quality care. Consult Pharm 2011 Sep; 26(9):618-627.

NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment.
  Cal fer constar si el treball ha estat exposat parcialment o totalment en un congrés, un simposi o una reunió científica. El consell de redacció decidirà la inserció o no. Cal que consti el nom i la data de celebració de l'acte.
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Vies de presentació:
  correu electrònic a **mgomez@cofb.net**
  en suport paper al Departament de Formació i Desenvolupament Professional, juntament amb una versió en suport informàtic.
- El text ha d'estar mecanografiat en fulls DIN-A4, a doble espai, per una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer constar les dades següents.

Pàgina primera:

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cada un dels autors amb els crèdits acadèmics o professionals que vulguin que surtin publicats.
  Dades de contacte com telèfon, fax, e-mail per localitzar-lo, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui passar les galerades per fer-ne la revisió.

Pàgina de text:

- Numerades correlativament.
- Taules, gràfics i figures, al final del text de l'article, numerades, amb explicacions a peu de pàgina i un format uniforme.
  La revista accepta fotografies que serveixin per a una millor comprensió de la part escrita.

Bibliografia:

- La bibliografia ha d'anar situada al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre que se cita en el treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques
  http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
  és a dir:

– ***Article estàndard***

Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista abreujat. Any. Volum (número): pàgina inicial - pàgina final. Exemple: Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanàlisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16): 606-12.

– ***Capítol de llibre***

Autor/s. A: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final del capítol. Exemple: Mehta SJ. Dolor abdominal. A Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.

– ***Article d'Internet***

Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista a Internet] any [data de consulta]; volum (número): [extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [consultable a Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible a:
http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html

– ***Part d'una pàgina o web***

Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Officce of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a:
http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html

- El termini de presentació acaba l'últim dia del primer mes de cada trimestre.
- Els treballs tramesos als autors per revisar les galerades han de ser retornats en el termini d'una setmana.
- El consell de redacció es reserva el dret de no acceptar els treballs que no consideri adequats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.

ÍNDEX D'AUTORS

ALERANY, C. 1;17 / 3;5
ALONSO, T. 2;29
ANDRÉS, S. 2;29
ANGLADA, H. 1;5 / 3;19
ARENAS, M. T. 3;22
ARRANZ, L. 2;32 / 3;35
ARRANZ, M. 1;29 / 2;16-21
BOATELLA, J. 1;35-44 / 3;43
CAPDEVILA, A. 2;16
CARRASCO, N. 1;29 / 2;16-21
CASAMITJANA, N. 1;9 / 2;9 / 3;17 / 4;5
CASAS, J. 1;44 / 2;40
CASASÍN, T. 1;29; 2;4-16-21 / 3;4 / 4;4
COMA, A. 1;17 / 3;5
COROMINAS, N. 3;19
DÍAZ-MUNIO, E. 1;29 / 2;16-21
DOMINGO, P. 1;11
ESTEFANELL, A. 1;5 / 3;19
FERNÁNDEZ, M. 2;16
FERREIRA, C. W. 4;7
FONTANET, J. M. 3;27
GIL, M. 1;39
GORGAS, M.Q. 4;23
GUIU, J. M. 4;58
GUTIERREZ-ARQUILLO, L. 2;29
HIDALGO, R. 1;39
IBAÑEZ, C. 1;17 / 3;5
JAVALOYAS, M. 1;29
JIMÉNEZ, A. 1;29 / 2;16
JÓDAR, R. 2;5-29
LEIVA, E. 2;5
LOPES, N. 4;7
LÓPEZ, C. 1;39
LÓPEZ, I. 4;23
LÓPEZ, M. 1;39
MACHÍ, J.J. 1;29 / 2;16-21
MARCH, M. 2;29 / 4;7
MAS, A. 2;29
MASJUAN, M. 2;40
MEGÍAS, J. 1;39
MÉNDEZ, N. 2;5
MENSA-VILARÓ, A. 2;29
MIQUEL, M. E. 2;5
MOLAS, G. 1;5 / 3;19
MOZO, A. 1;39
MUÑOZ, R. 1;39
PARRILLA, F. 2;35 / 3;38
POUS, M. 1;29 / 2;16-29
RAMIREZ, A. 2;11
RAMONEDA, M. 1;45 / 2;41 / 3;45
REVILLA, M. J. 1;29 / 2;16-21
RIBAS, G. 3;19
RIGOL-MONZÓ, E. 2;29
RIU, G. 1;5 / 3;19
ROVIRA, M. 1;5
SANTANO, S. 1;29
SELLÉS, M. 1;39
SERRA, S. 1;39
SOTOCA, J.M. 1;5
SUÁREZ, N. 2;29
TORRENT-FARNELL, J. 3;27
VIA SOSA, M. A. 4;7
ZARA, C. 1;17

ÍNDEX DE MATÈRIES

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ 2;32 / 3;35
ALIMENTS DIETÈTICS.- VEURE: L'ETIQUETATGE 2;32
ALZHEIMER.- VEURE: SELECCIÓ DE FÀRMACS 3;5
AMBRISENTAN 2;5
ANÀLEGS DE GLP-1: EXENATIDA I LIRAGLUTIDA 1;5
ANCIANS POLIMEDICATS.- VEURE: PREVENCIÓ 4;7
ANTIAGREGANT PER A L'INTERVENCIONISME CORONARI.- VEURE: PRASUGREL 2;21
ANTIRETROVIRALS EN POBLACIÓ VIH.- VEURE: ESTUDI D'UTILITZACIÓ 2;29
ARCO 2011 1;45
BEQUES COL·LEGIALS 4;7
BEZADOXIFÈN EN EL TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI 1;11
CÀRREGA VIRAL.- VEURE: VALORACIÓ 1;29
CEFALOSPORINA D'AMPLI ESPECTRE.- VEURE: CEFTAROLINA 2;16
CEFTAROLINA: NOVA CEFALOSPORINA D'AMPLI ESPECTRE 2;16
DEVORAR PARÍS. PICASSO 1900-1907 3;45
DOCÈNCIA 1;35 / 2;29
E. COLI O104:H4, UN NOU PERILL ALIMENTARI? 3;38
EDITORIAL 1;4 / 2;3 / 3;4 / 4;4
ESPASTICITAT MODERADA O GREU.-VEURE: SATIVEX® 2;11
ESPIGOLANT 1;9 / 2;9 / 3;17 / 4;5
ESTIMULACIÓ OVÀRICA.- VEURE: TRACTAMENT FARMACOLÒGIC 1;17
ESTUDI D'UTILITZACIÓ DE MEDICAMENTS ANTIRETROVITALS EN POBLACIÓ VIH 2;29
ESTUDI FXH2010.- VEURE: HOMEOPATIA 1;39

Circ. Farm. 2011 vol. 69 núm. 4 - pàg. 206

ETIQUETATGE DELS ALIMENTS DIETÈTICS.- L' 2;32

EXENATIDA I LIRAGLUTIDA.- VEURE: ANÀLEGS 1;5

FARMACÈUTICS INNOVADORS 1;44 / 2;40 / 3;43

FARMÀCIES COMUNITÀRIES.- VEURE: PREVENCIÓ 4;7

FARMACOGENÒMICA, FARMACOGENÈTICA I PRÀCTICA CLÍNICA: REALITAT I EXPECTATIVES 4;58

FARMACOGENÈTICA I PRÀCTICA CLÍNICA: REALITAT I EXPECTATIVES.- VEURE: FARMACOGENÒMICA 4;58

FARMACOTERÀPIA 2;5 / 3;5 / 4;5

FARMASSISTÈNCIA 1;29 / 3;27 / 4;58

FIBROMIÀLGIA I NUTRICIÓ, QUÈ EN SABEM? (PART 1) 3;35

FRACTURES.- VEURE: RISC 4;23

FUNCIÓ RENAL DISMINUÏDA.- VEURE: PREVENCIÓ 4;7

GLP-1: EXENATIDA I LIRAGLUTIDA.- VEURE: ANÀLEGS 1;5

HEROÏNES AL THYSSEN 2;41

HOMEOPATIA 1;39

HOMEOPATIA A L'OFICINA DE FARMÀCIA: ESTUDI FXH2010.- L' 1;39

INNOVADORS 1;44 /2;40 / 3;43

LA BROMATOLOGIA EN ELS NOUS GRAUS DE FARMÀCIA.- VEURE: NUTRICIÓ 1;35

LIRAGLUTIDA.- VEURE: ANÀLEGS 1;5

MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA.- VEURE: ROFLUMILAST 3;22

MALALTIES MINORITÀRIES I MEDICAMENTS ORFES: EL PARADIGMA DE LA RARESA 3;27

MEDICAMENTS ORFES.- VEURE: MALALTIES MINORITÀRIES 3;27

NUTRICIÓ.- VEURE: FIBROMIÀLGIA 3;35

NUTRICIÓ I LA BROMATOLOGIA EN ELS NOUS GRAUS DE FARMÀCIA.- LA 1;35

OSTEOPOROSI.- VEURE: BEZADOXIFÈN 1;11

PRASUGREL: UN NOU ANTIAGREGANT PER A L'INTERVENCIONISME CORONARI 2;21

PREVENCIÓ D'RNM CAUSATS PER PRM DE SEGURETAT: AJUST POSOLÒGIC DE MEDICAMENTS EN ANCIANS POLIMEDICATS AMB FUNCIÓ RENAL DISMINUÏDA ATESOS A LES FARMÀCIES COMUNITÀRIES 4:7

PRM.- VEURE: PREVENCIÓ 4;7

RISC DE FRACTURES ASSOCIAT A MEDICAMENTS. ESTUDI DE CASOS I CONTROLS 4;23

RNM.- VEURE: PREVENCIÓ 4;7

ROFLUMILAST: UN NOU FÀRMAC PER AL TRACTAMENT DE LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA 3; 22

SALUT PÚBLICA 2;35 / 3;38

SALUT PÚBLICA A ESPANYA EN LA PRIMERA MEITAT DEL SEGLE XX.- LA 2;35

SATIVEX®: NOU TRACTAMENT ADDICIONAL PER MILLORAR LA SIMPTOMATOLOGIA EN PACIENTS AMB ESPASTICITAT MODERADA O GREU 2;11

SELECCIÓ DE FÀRMACS EN EL TRACTAMENT DE L'ALZHEIMER 3;5

TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL MITJANÇANT LA COMBINACIÓ DE DOS MÈTODES I RELACIÓ AMB LA CÀRREGA VIRAL.- VEURE: VALORACIÓ 1;29

TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI.- VEURE: BEZADOXIFÈN 1;11

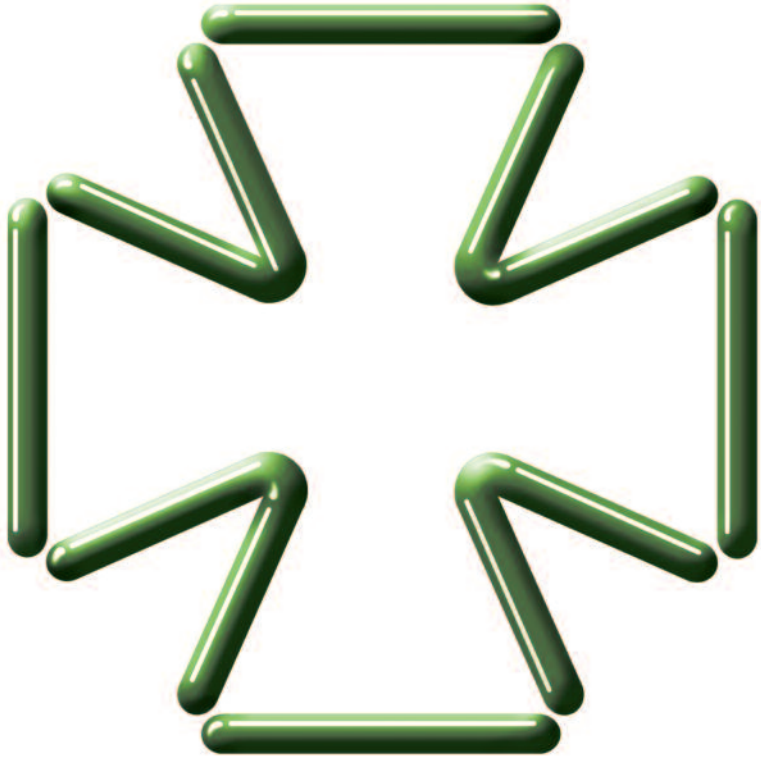
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'ESTIMULACIÓ OVÀRICA 1;17

VADEMÈCUM CULTURAL 1;45 / 2;41 / 3;45

VALORACIÓ DE L'ADHERÈNCIA AL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL MITJANÇANT LA COMBINACIÓ DE DOS MÈTODES I RELACIÓ AMB LA CÀRREGA VIRAL 1;29

VERNAKALANT 3;19

VIH.- VEURE: ESTUDI D'UTILITZACIÓ 2;29



infarma2012

Congreso Europeo de Oficina de Farmacia

PROFESIONAL

Salón de Medicamentos y Parafarmacia

MADRID

24ª EDICIÓN

20, 21 y 22 de marzo

Parque Ferial Juan Carlos I

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

en Feria de Madrid

INTERALIA

ÀGORA

FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

Dóna-li una volta a la teva formació

JO VULL:

- FACILITAT per **seguir** els cursos
- TEMPS per **organitzar-me com em vagi millor**
- UTILITAT **eines per treballar en el dia a dia**
- RELACIÓ **amb professors i companys** farmacèutics
- BONIFICACIÓ que el Col·legi em faci la gestió per **recuperar el cost del curs**

NOUS CURSOS al setembre

Per a més informació:

- **info@agorasanitaria.com**
- **93 244 07 13**

www.agorasanitaria.com

COFM Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA