

ORIGINAL BREVE

Modelo predictivo preliminar para la identificación de pacientes con oportunidades de mejora farmacoterapéutica

E. Vila Torres^{a,*}, D. Pérez Anchordoqui^b, B. Porta Oltra^c y N.V. Jiménez Torres^c

^aServicio de Farmacia, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^bServicio de Farmacia, MD. Anderson International, Madrid, España

^cServicio de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Hospital Universitario Dr. Peset, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 7 de julio de 2008; aceptado el 19 de enero de 2010

Disponible en Internet el 17 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Calidad;
Seguridad;
Validación
farmacéutica de la
prescripción;
Modelo predictivo

Resumen

Objetivo: Desarrollar un modelo predictivo para la identificación de pacientes con oportunidades de mejora en la farmacoterapia durante el proceso de validación farmacéutica de la prescripción.

Método: Estudio transversal de dos meses de duración realizado en los servicios de medicina interna y enfermedades infecciosas. La detección de oportunidades de mejora en la calidad de la farmacoterapia se efectuó mediante validación farmacéutica de la prescripción. A partir de la información obtenida en este proceso se realizó un análisis mediante regresión logística multivariante utilizando como factores pronóstico variables demográficas, farmacoterapéuticas y clínicas relacionadas con la identificación en el paciente de problemas relacionados con la medicación. La validez predictiva del modelo se evaluó mediante la curva de rendimiento diagnóstico y el cálculo de su área.

Resultados: El modelo predictivo final incluyó las variables edad, fármacos cardiovasculares (digoxina) y fármacos en los que se recomienda el ajuste posológico por insuficiencias orgánicas. El análisis de la curva ROC mostró un área bajo la curva estimada del 84,0% (IC95%: 80,5–87,1), un valor de sensibilidad del 28% (IC95%: 24,07–32,19), un valor de especificidad del 99,10% (IC95%: 97,80–99,73), un valor predictivo para positivos del 77,78% y un valor predictivo para negativos del 92,41%.

Conclusión: El modelo predictivo obtenido permite la detección poblacional del riesgo de seguridad farmacoterapéutica en los pacientes adultos ingresados en los servicios hospitalarios seleccionados. Las variables predictoras manejadas por el modelo son habitualmente utilizadas en la práctica asistencial diaria.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vila_eli@gva.es (E. Vila Torres).

KEYWORDS

Quality;
Safety;
Pharmaceutical
validation of
prescriptions;
Predictive method

Preliminary prediction model for identifying patients with the possibility of pharmacotherapy improvement**Abstract**

Objective: To develop a prediction model for identifying patients with the possibility of improving pharmacotherapy during the process of pharmaceutical validation of the prescription.

Method: Cross-sectional study over two months, performed in the Internal Medicine and Infectious Disease divisions. Detecting opportunities for improving quality of pharmacotherapy is done by means of a pharmacist's validation of the prescription. Based on the information we obtained through this process, we performed a multivariate logistic regression analysis using as prognostic factors the demographic, pharmacotherapy and clinical variables related to identifying any drug-related problems (DRPs) in the patient. The model's prediction validity was assessed using the diagnostic performance curve and calculating the area under it.

Results: The final prediction model included the variables age, cardiovascular drugs (digoxin) and drugs for which a dosage adjustment is recommended in the case of organ failures. Analysis of the ROC curve showed an estimated area under the curve AUC_{ROC} of 84.0% (95% CI: 80.5–87.1), a sensitivity value of 28% (95% CI: 24.07–32.19), a specificity value of 99.10% (95% CI: 97.80–99.73), a positive predictive value of 77.78% and a negative predictive value of 92.41%.

Conclusion: The resulting prediction model enables population-based detection of pharmacotherapy safety risks in adult patients admitted to the selected hospital units. The predictive variables used by the model are commonly used in daily practice.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los programas de calidad farmacoterapéutica se plantean como objetivo principal garantizar la ausencia de riesgo inherente a esta para el paciente. La prescripción es el proceso de la cadena terapéutica mayormente implicado en la génesis de errores de medicación (EM)^{1,2}, con una incidencia del 0,4–11%; de estos, el 1% alcanza al paciente y produce morbilidad farmacoterapéutica (MFT) real^{2–4}. Consecuentemente, la identificación de un paciente con MFT prevenible (consecuencia de un EM)⁵ requiere establecer previamente criterios de calidad o alertas farmacoterapéuticas que detecten cualquier suceso con potencialidad de causar daño al paciente. El proceso de validación farmacéutica de la prescripción farmacoterapéutica constituye un proceso clave (añade valor) previo a la dispensación y trata de prevenir, identificar y resolver estos problemas relacionados con la medicación (PRM)⁶. En este contexto, se hace necesario desarrollar sistemas de prescripción más efectivos que los actuales y establecer posibles factores de riesgo^{7–11}.

El objetivo de este estudio es desarrollar un modelo predictivo para la detección de pacientes adultos hospitalizados con oportunidad de mejora en su farmacoterapia en el proceso de validación farmacéutica de la prescripción farmacoterapéutica.

Material y método

La población a estudio fueron pacientes adultos ingresados en una unidad de hospitalización, seleccionada al azar, de un hospital con sistema de prescripción farmacoterapéutica

manuscrita. Dicha unidad comprendía los servicios de medicina interna y la unidad de enfermedades infecciosas (UEI). Se incluyeron todos aquellos pacientes que disponían de al menos una prescripción farmacoterapéutica durante su ingreso.

Se realizó un estudio transversal de dos meses en el que se analizaron las prescripciones farmacoterapéuticas. La identificación de oportunidades de mejora en la farmacoterapia se efectuó mediante validación de la prescripción por parte de diversos farmacéuticos. Se utilizaron como fuentes de apoyo la historia farmacoterapéutica, los datos de laboratorio, los farmacocinéticos y la comunicación con el resto del equipo interprofesional, así como las guías de validación de la prescripción vigentes en el hospital de estudio^{12–14}. Para la clasificación y análisis de los EM/PRM se utilizó un modelo de documentación normalizado⁶.

Se realizó un análisis estadístico de regresión logística multivariante en el que la variable dependiente fue la presencia de PRM en la prescripción. Las variables predictivas estudiadas fueron las siguientes: edad (años), sexo, presencia de alergia, creatinina sérica (mg/dl), bilirrubina superior o igual a 2 mg/dl, número de comorbilidades superior o igual a 2, aclaramiento de creatinina inferior o igual a 50 ml/min, prescripción de fármacos asociados en la bibliografía a un mayor riesgo de acontecimientos adversos (opiáceos, antiinfecciosos [vancomicina, gentamicina e imipenem], digoxina y anticoagulantes)⁹, fármacos de administración intravenosa, fármacos que requieran ajuste posológico, mezclas intravenosas no normalizadas con riesgo de inestabilidad fisicoquímica¹³ y número de medicamentos.

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró una incidencia de PRM asociada a la prescripción farmacoterapéutica del 10% y un máximo de 4-5 variables en el modelo

final¹⁵. La construcción del modelo predictivo se llevó a cabo según Hosmer y Lemeshow (2000)¹⁶. Se seleccionaron los potenciales predictores aplicando regresiones logísticas univariantes ($p \leq 0,3$)¹⁷. Se exploraron los modelos multivariantes obtenidos con criterios de inclusión y exclusión de las variables de 0,05 y 0,1, respectivamente. Se introdujeron términos de interacción para comprobar si se mejoraban los índices de ajuste ($p < 0,05$). El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 15 (SPSS Inc, Chicago, IL). La elección del modelo final se realizó en función del área bajo la curva ROC y de las ventajas e inconvenientes teórico-prácticos. Se calcularon los índices de validez del modelo seleccionado. Finalmente, se evaluó la discriminación del modelo final seleccionado para ambos servicios clínicos estudiados.

Resultados

El número total de pacientes incluidos fue de 65, lo que supone un 2,7% de los ingresos/año atendidos en la unidad de hospitalización estudiada. El número total de prescripciones analizadas fue de 492, con una media de 9,82 prescripciones por paciente (IC95%: 8,19–11,44). En la [tabla 1](#) se recogen las características descriptivas de las variables analizadas.

El número total de pacientes con PRM identificados fue de 24 (36,9%) con un total de 53 prescripciones con PRM (10,8%). El perfil de los PRM identificados en función de sus categorías fue el siguiente: PRM de efectividad (15,1%) y de seguridad (84,9%); de estos últimos, por sobredosificación (93,3%) y reacción adversa (6,7%). Los fármacos implicados en estos PRM identificados fueron los siguientes: anticoagulantes (22,6%), analgésicos opioides (1,9%), antiinfecciosos (41,4%) (vancomicina [7,5%], gentamicina [1,9%] e imipenem [7,5%]), digoxina (18,9%) y otros (15,1%).

El análisis univariante excluyó del modelo a la creatinina plasmática ($p=0,837$), la bilirrubina total superior o igual a 2 mg/dl ($p=0,998$) y la prescripción de fármacos opioides ($p=0,706$). Tras evaluar las interacciones de primer orden, estas se excluyeron por no ser significativas. La expresión del modelo final se detalla en la [figura 1](#). El área bajo la curva ROC fue del 84,0% (IC95%: 80,5–87,1) y el punto de corte óptimo de probabilidad de PRM fue de 0,543 ([fig. 2](#)). Para este punto de corte, la prueba tiene una sensibilidad del 28% (IC95%: 24,07–32,19), una especificidad del 99,10% (IC95%: 97,80–99,73), un valor predictivo para positivos del 77,78% y un valor predictivo para negativos del 92,41%. El análisis del perfil de predicciones por servicios clínicos obtuvo unos valores de sensibilidad y un valor predictivo positivo nulos para los pacientes de la UEI.

Tabla 1 Características descriptivas de las variables

	MIN	UEI	Total
	Media (DE) o n (%)	Media (DE) o n (%)	Media (DE) o n (%)
N.º de pacientes	37 (56,9)	28 (43,1)	65 (100)
Edad (años)	76,9 (12,3)	55,4 (22,8)	67,9 (20,3)
Mujer	17 (45,9)	13 (46,4)	30 (46,2)
Creatinina (mg/dl)	1,6 (0,9)	0,8 (0,6)*	1,0 (1,1)*
ClCr ≤ 50 ml/min	18 (48,6)	6 (21,4)	24 (36,9)
Bilirrubina total (mg/dl)	0,69 (0,34)	0,50 (0,40)*	0,63 (0,34)*
Bilirrubina total ≥ 2 mg/dl	0 (0)	3 (10,7)	3 (4,6)
Alergia	10 (27)	4 (14,3)	14 (21,5)
N.º de comorbilidades ≥ 2	14 (37,8)	10 (35,7)	24 (36,9)
N.º de prescripciones totales	287 (58,3)	205 (41,7)	492 (100)
N.º medio de prescripciones/paciente	9,7 (6,1)*	10,0 (7,2)*	9,8 (6,6)*
N.º medio de medicamentos/prescripción	3,44 (3,27)	3,74 (3,42)	3,56 (3,33)
Prescripciones con fármacos asociados a AAM	54 (18,8)	25 (12,2)	79 (16,1)
Cardiovascular (digoxina)	18 (6,3)	6 (2,9)	24 (4,9)
Antiinfecciosos (vancomicina, gentamicina e imipenem)	15 (5,2)	17 (8,3)	32 (6,5)
Anticoagulantes	15 (5,2)	11 (5,4)	26 (5,3)
Opioides	14 (4,9)	0 (0)	14 (2,8)
Prescripciones con fármacos que requieren ajuste por insuficiencias orgánicas	82 (28,6)	51 (24,9)	133 (27,0)
Prescripciones con fármacos IV	167 (58,2)	101 (49,3)	268 (54,5)
Prescripciones con MIV no normalizadas con riesgo de inestabilidad fisicoquímica	42 (14,6)	17 (8,3)	59 (12,0)
Total de prescripciones con PRM	45 (84,9)	8 (15,1)	53 (100)

AAM: acontecimiento adverso a medicamento; ClCr: aclaramiento de creatinina; DE: desviación estándar; IV: intravenosos; MIN: medicina interna; MIV: mezcla intravenosa; PRM: problema relacionado con los medicamentos; UEI: unidad de enfermedades infecciosas.

*Distribución no normal: mediana (IQR).

$$\Pr(Y = 1/X) = \frac{1}{1 + e^{-(5,965 + 0,030 \times \text{Edad (años)} + 1,384 \times \text{Digoxina} + 2,635 \times \text{Ajuste posológico})}}$$

Figura 1 Expresión obtenida por el modelo predictivo.

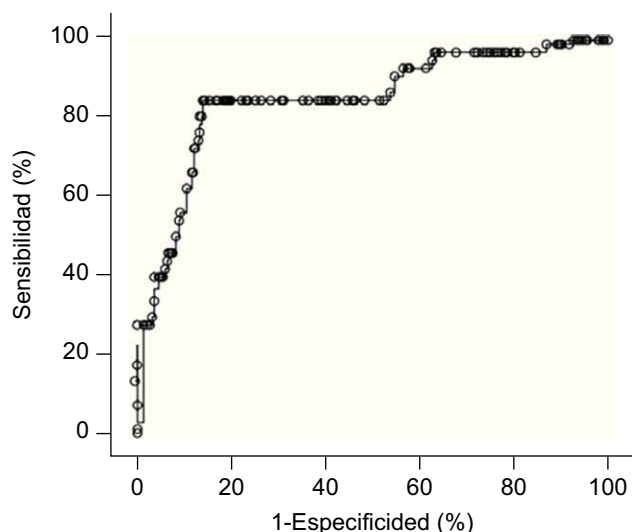


Figura 2 Curva de rendimiento diagnóstico.

Discusión

Una propuesta para la identificación temprana de oportunidades de mejora antes de que los PRM alcancen al paciente es la estratificación del riesgo sobre la base de un conjunto de parámetros valorados de forma prospectiva¹⁸. De manera similar, este estudio ha propuesto un modelo predictivo para la detección de pacientes con riesgo de PRM durante el proceso de validación farmacéutica de las prescripciones farmacoterapéuticas permitiendo, así, la clasificación de estas prescripciones en alto o bajo riesgo.

La incidencia de PRM detectada en el total de las prescripciones analizadas fue del 10,8%, resultado acorde al 11% publicado por otros autores². En el análisis del tipo de PRM se observaron como causa principal los EM de dosis (88,7%) con tendencia hacia la sobredosificación (79,2%), al igual que Dean et al⁴. El perfil de fármacos implicados en los PRM también mostró datos coincidentes con otros publicados⁹, que muestran a los fármacos antiinfecciosos, los agentes cardiovasculares y los anticoagulantes dentro de los de mayor riesgo de ocasionar PRM.

La variable con mayor potencia para el riesgo de PRM en nuestro modelo es la prescripción de fármacos que requieran ajuste posológico por insuficiencias orgánicas (OR=2,635). El ajuste posológico más común es el debido a insuficiencia renal detectándose en diversos programas de atención farmacéutica incidencias del 10–23,2% en las prescripciones farmacoterapéuticas validadas^{19,20}. El hecho de que nuestro modelo final no integre la variable aclaramiento de creatinina inferior o igual a 50 ml/min puede ser debido a su categorización en binaria.

El modelo predictivo final permite detectar pacientes de alto riesgo de PRM con una alta especificidad del 99,10%, aunque con una sensibilidad que no supera el 28%. Este resultado parece apuntar a la utilización de criterios laxos

poco sensibles a la presencia de un PRM que tan solo se mejorarían con una evaluación completa del paciente que contemplara aspectos clínicos más relacionados con la presencia de MFT. Para este fin se precisa de una atención farmacéutica descentralizada próxima al paciente, que ha demostrado incrementar la tasa global de PRM identificados²¹. Sin embargo, los valores de especificidad y los valores predictivos obtenidos la convierten en una herramienta útil a la hora de descartar correctamente a los pacientes con un bajo riesgo de presentar PRM en su prescripción.

Como limitaciones del estudio se encuentran la variabilidad en la aplicación de los diferentes criterios de validación de las prescripciones que dificulta la generalización de los resultados y su escasa validez predictiva en subpoblaciones de pacientes como los de UEI. Estas limitaciones harían necesaria la validación del modelo mediante un análisis de concordancia de los diferentes criterios de validación farmacéutica y la ampliación de la población de estudio a otras de unidades hospitalarias.

En conclusión, el modelo predictivo desarrollado puede ser una herramienta útil para la detección de pacientes con oportunidad de mejora en su farmacoterapia en el entorno hospitalario con unas variables predictoras de fácil acceso en la práctica clínica diaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, González-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: A literature review. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60:1750–9.
2. Barber N, Rawlins M, Dean FB. Reducing prescribing error: Competence, control and culture. *Qual Saf Health Care.* 2003;12:29–32.
3. Gandhi TK, Weingart SN, Seger AC, Borus J, Burdick E, Poon EG, et al. Outpatient prescribing errors and the impact of computerized prescribing. *J Gen Intern Med.* 2005;20:837–41.
4. Dean B, Barber N, Schachter M. What is a prescribing error? *Qual Health Care.* 2000;9:232–7.
5. American Society of Health System Pharmacists. Suggested definitions and relationship among medication misadventures, medication errors, adverse drug events and drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55:165–6.
6. Climente M, Jiménez NV. Manual para la atención farmacéutica, 3 ed. Valencia: AFAHPE; 2005.
7. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:945–8.
8. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol.* 1998;38:1003–9.
9. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: A 10-year analysis. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1161–8.
10. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: The cure becomes the disease. *J Gen Intern Med.* 1993;8:278–83.
11. Chester M, Chen L, Kaski JC. Identification of patients at high risk for adverse coronary events while awaiting routine coronary angioplasty. *Br Heart J.* 1995;73:216–22.
12. Borrás Almenar C, Tordera Baviera M. Validación farmacéutica de la prescripción médica. En: Jiménez NV, editor. Borrás C,

- Climente M, Merino M, coeditores. Calidad farmacoterapéutica. Valencia: Publicacions de la Universitat de València; 2006: 215–28.
13. Pérez-Ruixo JJ, Climente Martí M, Jiménez Torres NV. Valoración de la complejidad farmacoterapéutica de las prescripciones. *Farm Hosp*. 2001;25:274–83.
 14. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045–51.
 15. Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
 16. Hosmer Jr DW, Lemeshow S. Applied logistic regression, 2 ed. New York: Wiley; 2000.
 17. Doménech JM, Navarro B. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. Barcelona: Signo; 2005.
 18. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1999;159:2553–60.
 19. McMullin ST, Reichley RM, Kahn MG, Dunagan WC, Bailey TC. Automated system for identifying potential dosage problems at a large university hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54:545–9.
 20. Nash IS, Rojas M, Hebert P, Marrone SR, Colgan C, Fisher LA, et al. Reducing excessive medication administration in hospitalized adults with renal dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2004;38:853–8.
 21. Cavero E, Climente M, Navarro MC, Jiménez NV. Evaluación de la calidad de dos modelos de atención farmacéutica en pacientes onco-hematológicos. *Farm Hosp*. 2007 231–7.