



Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



Línea estratégica 3: Seguridad

M. Godoy Díez

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

Seguridad y calidad: ¿hacia dónde nos dirigimos?

La seguridad del paciente en el uso de los medicamentos constituye una preocupación en auge en Estados Unidos y una de las prioridades de su sistema sanitario; prueba de ello son las numerosas ponencias que se presentaron en el congreso.

El objetivo de este trabajo es mostrar, de forma resumida, estrategias sobre mejora de la seguridad que se expusieron en el 44th ASHP Midyear Clinical Meeting y que nos sirvan a nosotros, en España, para alcanzar los objetivos incluidos en el Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

El Proyecto 2020 incluye una línea estratégica de seguridad cuya finalidad es “liderar, desarrollar e implantar las actuaciones dirigidas a mejorar la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en el hospital”. Se revisarán temas relacionados con 3 de los 6 objetivos que contiene: el liderazgo del farmacéutico en el desarrollo y el mantenimiento de un sistema de gestión de riesgos para prevención de errores de medicación, el establecimiento de procedimientos normalizados para el manejo seguro de medicamentos de alto riesgo (antineoplásicos) y el establecimiento de procedimientos normalizados que contemplan la seguridad de la preparación y administración de medicamentos inyectables.

Liderazgo del farmacéutico en el uso seguro de los medicamentos

Peter Angood, asesor del National Quality Forum (NQF), presentó las iniciativas desarrolladas por esta organización en relación con la mejora de la seguridad del paciente¹.

El NQF es una organización privada, sin ánimo de lucro, que incluye más de 400 miembros de diferentes asociaciones y sociedades médicas, científicas, de la industria, consumidores, agencias gubernamentales, etc.

Su finalidad es mejorar la calidad de la asistencia sanitaria. Para ello establece objetivos de mejora, desarrolla y promueve la adopción de estándares de consenso a nivel nacional y crea los programas necesarios para alcanzarlos. Esto les permite medir el funcionamiento y la calidad de los hospitales, y además divulgar los resultados obtenidos.

El NQF ha desarrollado varios proyectos que buscan mejorar la seguridad del paciente (tabla 1).

El “Programa de prácticas seguras” incluye medidas que han demostrado ser efectivas en reducir los efectos adversos relacionados con la salud. La última actualización es de 2009² (en 2010 está en fase de revisión) e incluye 34 prácticas agrupadas en 7 categorías. En esta actualización se introduce una nueva práctica que pone de manifiesto el papel fundamental que tiene el farmacéutico en la implantación de medidas que mejoren la seguridad del paciente en el proceso de utilización de los medicamentos.

Peter Angood incidió en que el servicio de farmacia constituye el elemento central de este proceso y fue revisando cada una de las partes del proceso —selección, almacena-

Tabla 1 NQF: Proyectos de mejora de seguridad del paciente

Serious Reportable Events
Safe Practices
Patient Safety Measures
National Priorities Partnership

Correo electrónico: mgodoydi@saludcastillayleon.es

miento, prescripción, preparación y dispensación, seguimiento, etc.—y mencionó las estrategias que podrían implantarse en cada una de ellas.

Toda esta información, así como el documento completo de las prácticas seguras, se puede obtener de la página web: www.qualityforum.org

En relación con la actitud proactiva que el farmacéutico debe tener para desarrollar estrategias que mejoren la seguridad del paciente, se debe destacar la actividad que realiza el farmacéutico en el servicio de urgencias del hospital para prevenir errores de medicación. En el congreso se presentaron 2 trabajos que describen los resultados de esta actividad^{3,5}.

Estos trabajos surgieron a raíz de una carta firmada por las Sociedades de Médicos y Enfermeras de Urgencias en abril de 2007, dirigida a The Joint Commission, en relación con una recomendación que ésta había hecho en la que especificaba que el farmacéutico validara todas las prescripciones del hospital, incluidas las del servicio de urgencias. En esta carta se cuestionaba la utilidad del farmacéutico en la prevención de errores, dado que no existía ningún trabajo publicado en el que se viera de forma prospectiva que el farmacéutico redujera los errores de medicación (EM) en el servicio de urgencias. Y además, aclaraban, los EM no serían graves ya que en urgencias no se utilizaban medicamentos peligrosos, sino principalmente fármacos para el dolor, antibióticos o medicamentos para el tracto digestivo.

Por tanto, estos trabajos van dirigidos a demostrar cuál es el resultado de la actividad del farmacéutico en urgencias en relación con la prevención de EM. Ambos se encuentran en proceso de publicación en la revista *Annals of Emergency Medicine*^{4,6}.

El primer trabajo realizado en 4 hospitales norteamericanos consistía en observar la actividad del farmacéutico ya establecido en un servicio de urgencias y cuantificar y clasificar los EM que éste prevenía³. Se recopiló un total de 791 h de observación a 12 farmacéuticos, que incluyeron 17.230 medicamentos revisados de 6.471 pacientes atendidos. El farmacéutico detectó 7,8 EM por cada 100 pacientes y 2,92 EM por cada 100 medicamentos prescritos. El 92,3% de los errores se produjo en el momento de la prescripción. En cuanto a su gravedad, el 4,6% eran errores que ponían en peligro la vida y el 47,8% graves. Además, hay que destacar que el 97% de las intervenciones realizadas por el farmacéutico fueron aceptadas.

Los autores concluyeron que el farmacéutico en urgencias detecta y previene EM potencialmente graves y que mejora la seguridad del paciente. Además, mejora la calidad de la atención al paciente puesto que mejora sus tratamientos.

Por último, comentaron que se necesitan estudios de coste-beneficio para ver si realmente compensa tener un farmacéutico en urgencias.

Otro trabajo⁵ se llevó a cabo en un hospital con 40 camas en el servicio de urgencias que no disponía de farmacéutico ni de prescripción electrónica y donde la dispensación se realizaba principalmente a través de cabinas de dispensación automatizadas. El estudio también utilizó el método de observación, pero en este caso era un farmacéutico el que observaba el trabajo que realizaba la enfermera durante una jornada completa de 12 h. Se recogió un total de 336 h de observación en 192 pacientes y se detectaron 178 EM, de los cuales el 37% llegó al paciente. Es decir, se produjo un 1 EM de cada 5 medicamentos prescritos, de los cuales 1 de

cada 8 alcanzó al paciente. Del mismo modo, se produjo 1 EM de cada 4 dosis administradas y 1 de cada 5 alcanzó al paciente. Los EM no fueron graves pero en el 29% fue preciso realizar una intervención o monitorización del paciente aunque no produjeron daño. El autor concluyó que los EM son frecuentes en el servicio de urgencias, que la mayor parte (54%) se produce durante el proceso de prescripción y que es hacia este punto donde hay que dirigir los esfuerzos del farmacéutico, implementando estrategias como la prescripción electrónica asistida, validación farmacéutica, conciliación de la medicación, etc.

¿Uso seguro de medicamentos peligrosos: antineoplásicos?

Otro de los temas que preocupa a los norteamericanos sobre seguridad son los relacionados con el manejo de medicamentos antineoplásicos. No se presentaron muchas novedades al respecto, pero hubo al menos 2 ponencias que incidieron en la importancia de seguir estrictamente las recomendaciones sobre manipulación y prevención de exposición ocupacional a medicamentos peligrosos⁷. Se citaron las recomendaciones publicadas de los organismos más importantes: National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, 2004), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP, 2006), Capítulo 797 de U.S. Pharmacopeia (USP, 2008), Oncology Nursing Society (ONS, 2009). Se realizaron revisiones de cada parte del proceso de utilización de antineoplásicos y las recomendaciones que hay al respecto: recepción, almacenamiento, indumentaria, tipos de cabinas, trabajo en cabina, dispensación, administración, eliminación de residuos, etc. Todos incidieron en que lo más importante es una exhaustiva formación, una adecuada protección, una correcta técnica de trabajo en cabina y revisiones periódicas de la capacitación del personal.

Una de las recomendaciones que realizan algunos organismos es la utilización de sistemas de transferencia de medicamentos cerrados. Basándose en esta recomendación, Thomas Carey realizó una revisión de estos dispositivos⁷. Comentó que deben cumplir la definición dada por NIOSH e International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP), que especifica que es un sistema de transferencia de medicamentos que impide la salida de aerosoles, vapores o fármaco al exterior.

Para comprobar si los sistemas disponibles en el mercado realmente cumplen esta definición, nos presentó varios trabajos que analizan algunos dispositivos comercializados, se realizan diferentes pruebas y se observa si existen fugas de fármaco, aerosoles o vapores fuera del sistema.

Uno de los trabajos que presentó es el de Jorgenson⁸, en el que se seleccionan 5 sistemas comercializados y se someten a la prueba de humo con tetracloruro de titanio (que produce un humo visible) para detectar si existen salidas de vapor y la prueba de manipulación de viales con fluoresceína para comprobar si se producen fugas de fármaco en el sistema. De los 5 dispositivos ensayados, sólo uno se ajusta a la definición de sistema de transferencia cerrado. Concluye que a la hora de valorar la compra de un dispositivo de estas características es preciso informarse sobre si cumplen la definición de sistema cerrado y analizar la evidencia publicada o estudios independientes de que disponga.

Conclusiones similares son las que describe la ASHP sobre la utilización de sistemas de transferencia cerrados⁹, en las que además aclara que estos sistemas no sustituyen al uso de una cabina de seguridad biológica, y que los dispositivos que utilizan filtros de venteo para igualar presiones no son sistemas cerrados.

En relación con las recomendaciones sobre manipulación de fármacos peligrosos y con la preocupación creciente de si estamos adecuadamente protegidos, Thomas Connor presentó un estudio realizado por el NIOSH¹⁰ cuyos resultados aún no se han publicado y que tiene como objetivo detectar contaminación en los diferentes puntos del proceso de utilización de medicamentos antineoplásicos. Se llevó a cabo en 3 centros y compara población expuesta: farmacéuticos, técnicos, enfermeras y auxiliares frente a controles no expuestos para detectar si existen diferencias en la exposición a estos fármacos. Analiza 5 antineoplásicos utilizados en el trabajo diario realizado durante 6 semanas y realiza toma de muestras de diferentes superficies de la farmacia y del área de administración, muestras del aire del área de elaboración y del aire del personal, así como toma de muestras de orina. Los resultados obtenidos indican que el 75% de las muestras de superficie de farmacia y el 43% de las del área de administración están contaminadas con algún antineoplásico. La asociación entre el número de muestras contaminadas y el número de manipulaciones de cada fármaco oscila entre 3/ 297 (citarabina), 16/ 1.482 (paclitaxel), 26/ 674 (fluorouracilo), 43/ 640 (ciclofosfamida) y 24/ 189 (ifosfamida). Sólo una muestra de aire y 3 muestras de orina del personal expuesto resultaron contaminadas frente a ninguna muestra de los controles, por lo que no se pueden detectar diferencias entre el personal expuesto y los controles. También plantean que la ausencia de contaminación de muestras de aire sugiere una exposición a través de la piel y asumen que exista contaminación con otros fármacos no ensayados.

También se presentó otro trabajo similar realizado en el Hospital General de Massachussets (Boston). Su objetivo era valorar si introducían los sistemas cerrados de transferencia de medicamentos en el hospital como medida de protección para el personal que manipula fármacos peligrosos.

Realizaron tomas de muestras de diferentes superficies de las áreas de almacenamiento, elaboración, dispensación y administración con el fin de detectar contaminación. Analizaron 10 fármacos antineoplásicos y encontraron que un 77% de las muestras eran positivas, es decir, contenían cantidades medibles de uno o varios fármacos. Estos hallazgos sugieren que existen 2 métodos potenciales de contaminación, una contaminación activa, por saltarse los protocolos de manipulación tanto en el interior de la cabina como en el exterior (brazos de sillas o superficie exterior del contenedor de residuos contaminados), y otra contaminación pasiva, que se origina por la existencia de fármaco en la superficie exterior de los viales que provienen de la industria y que se disemina principalmente a través de las manos. Por lo tanto, concluyen que los dispositivos de transferencia cerrados no evitan la contaminación pasiva; que es necesario seguir una técnica correcta siempre y en todo momento y que estos dispositivos no se pueden aplicar a todos los medicamentos, por lo que deciden no incluirlos en el hospital. Además, consideran que es imposible eliminar completamente la contaminación en el proceso de utilización de antineoplásicos, pero deciden intentar disminuir estos nive-

Tabla 2 Nuevas tecnologías para la prevención de errores

Prescripción electrónica
Asistencia a la prescripción, considerando la situación del paciente, parámetros analíticos, comorbilidad, alergias, interacciones, dosis límite, alertas, etc.
Identificación con código de barras en elaboración y administración
Bombas de administración inteligentes
Robot para la elaboración

les al máximo. Para ello, proponen revisar los procedimientos de manipulación, concienciar y sensibilizar a todo el personal que manipula antineoplásicos sobre la importancia de evitar la diseminación y de que la principal vía de difusión son las manos.

En resumen, existe una inquietud creciente sobre la contaminación con antineoplásicos dentro del proceso de utilización de estos fármacos. Piensan que es necesario tomar medidas en relación con los viales contaminados de la industria porque es un punto de diseminación importante, con la falta de adhesión a los protocolos de manipulación que hace que no exista una protección adecuada y también con la contaminación de la superficie exterior de las mezclas de citostáticos que luego se disemina a las unidades de enfermería, donde se administran los tratamientos. Por ello, hacen especial hincapié en seguir un método de trabajo riguroso, basado en las recomendaciones que hay publicadas y reforzar la idea de que la cabina de seguridad biológica no protege si no se trabaja de forma adecuada.

Otro de los temas tratados en el congreso en relación con la seguridad de fármacos antineoplásicos fue la prevención de errores de medicación. Se presentó un avance sobre la actualización de las recomendaciones elaboradas por la ASHP¹¹, que está en proceso de revisión y que se publicará próximamente. La última edición es de 2002¹² y se han introducido bastantes novedades desde entonces. Uno de los principales temas que se actualiza en esta edición es la utilización de nuevas tecnologías (tabla 2).

También incluye aspectos sobre quimioterapia oral, que es una tendencia en auge, ya que el 25% de los fármacos antineoplásicos que se investigan son para administración oral. Estos fármacos reducen los costes de administración y aumentan la satisfacción del paciente, pero es necesario introducir modificaciones en el sistema para evitar la aparición de nuevos errores, como dosificación incorrecta, falta de adhesión, interacciones con fármacos o alimentos, educación al paciente, manipulación segura... En las nuevas *Guidelines* se incluyen recomendaciones para prevenir estos errores. Por último, otro tema que revisan es la utilización de terapias biológicas, que tampoco se contemplaba en la edición anterior.

¿Podemos mejorar la seguridad de los medicamentos intravenosos?

Los errores que se producen con medicamentos intravenosos (i.v.) poseen un alto riesgo de producir daños graves e incluso mortales.

Tabla 3 Medicamentos por vía intravenosa que más frecuentemente producen daño (MEDMARX®, años 2002-2006)

Fármaco	N.º de errores de medicación notificados
Morfina	270
Heparina	263
Hidromorfona	195
Insulina	155
Vancomicina	125
Fentanilo	120
Furosemida	73
Cloruro potásico	70
Meperidina	67
Metilprednisolona	56

Este tema se debatió en un simposio¹³ cuya finalidad era revisar el sistema de utilización de medicamentos i.v., identificar los puntos de mayor riesgo y describir una estrategia que ha demostrado que aumenta la seguridad del sistema.

Rita Shane hizo una estupenda revisión sobre los riesgos asociados al uso de medicamentos i.v. El 61% de los EM graves o que amenazan la vida se produce por medicamentos i.v. y un estudio demostró que el 73% se debe a bolos i.v. administrados demasiado rápido.

En la base de datos de la USP MEDMARX® que recoge EM de notificación voluntaria de 7 años, de casi 130.000 EM producidos por administración parenteral, el 78,9% se asocia a la vía i.v. y el 57,8% ocurre durante la administración. Los fármacos más frecuentemente implicados se recogen en la tabla 3. La mayoría son "medicamentos de alto riesgo", que el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) define como "aquellos que cuando no se utilizan correctamente presentan una gran probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes". Y además afirma que "es conveniente establecer procedimientos explícitos para mejorar la seguridad de su utilización"¹⁴.

La Dra. Shane analizó la complejidad de los medicamentos i.v. en cuanto a que precisan de unos requerimientos estrictos de esterilidad, algunos son fármacos de estrecho rango terapéutico y elevada toxicidad o de difícil formulación o compleja administración. Además, deben disponer de una información precisa sobre compatibilidad con otros medicamentos, estabilidad, velocidad de perfusión, fecha de caducidad, etc.

Todas estas características hacen que su uso sea complejo y favorezca la aparición de errores. En este sentido, un error frecuente es el que implica la necesidad de realizar un cálculo y éste se hace de forma incorrecta. Este hecho queda patente en un artículo que revisa los problemas asociados a la administración de medicamentos. Al menos 1 de cada 6 EM se produce por un error en el cálculo. En otro estudio se pone de manifiesto que el 81% de las enfermeras era incapaz de hacer un cálculo correcto el 90% del tiempo. Y en otro, que realiza cálculos simulados, se detecta que un 14,2% de las órdenes médicas de pediatría que requerían

Tabla 4 Programas para mejorar la seguridad de medicamentos por vía intravenosa

Joint Commission ¹⁶
<i>Patient Safety</i>
Fármacos <i>look-alike/ sound-alike</i>
Etiquetado de medicamentos en perioperatorio
Doble identificación
<i>Sentinel events</i>
Reducción EM en pediatría
Aumentar seguridad de tratamientos anticoagulantes
Prevención de administración errónea de vincristina
Prevención de EM asociados a abreviaturas peligrosas
USP Chapter 797
2008 ASHP IV Safety Summit ¹⁷

convertir mg en ml se hacía de forma incorrecta con desviaciones de hasta un 400%⁵.

Las poblaciones de mayor riesgo de aparición de errores con medicamentos i.v. son pediatría y unidad de cuidados intensivos (UCI). En la UCI casi dos tercios de la medicación se administra por vía i.v. y con frecuencia en situaciones de estrés y extrema urgencia, y en pediatría confluyen factores que favorecen la aparición de errores, como la ausencia de presentaciones adecuadas a esta población, la necesidad de realizar cálculos en el momento de la administración y la adecuación a la dosis prescrita.

Por todo esto, existe una necesidad imperiosa de hacer algo que conlleve una mejora de la seguridad en la utilización de estos medicamentos. Con esta finalidad, los principales organismos y sociedades sanitarias norteamericanas han desarrollado diversos programas (tabla 4).

En 2008 se celebró una cumbre promovida por la ASHP¹⁷ que reunió a los principales organismos de cuidados de la salud con el objetivo de intentar prevenir los daños graves asociados a errores producidos por medicamentos i.v. En esta reunión se definieron unas prácticas de seguridad básicas que son de implantación obligatoria en los hospitales para prevenir estos errores. Se priorizó cuáles deberían introducirse a corto y a medio plazo. Se identificaron las barreras que impiden su implantación y la forma de eliminarlas y finalmente se crearon comités responsables de que estas medidas se lleven a cabo.

Los resultados de esta cumbre y los acuerdos alzados se recogen en un documento¹⁸ que distribuye las prácticas en las diferentes fases del proceso de utilización de medicamentos y destaca las que son prioritarias. Asimismo, incluye varios apéndices que contienen las acciones a desarrollar propuestas para los diferentes implicados en este proceso: organismos gubernamentales, industria y organizaciones sanitarias.

Finalmente, el simposio concluyó con la presentación de una experiencia puesta en marcha en un hospital de Boston en el que confluyen las 2 poblaciones de mayor riesgo, que son UCI y pediatría. Se llevó a cabo en una UCI de neonatos con 50 camas. Algunos de los problemas existentes eran la

falta de presentaciones pediátricas y la necesidad de realizar numerosos cálculos para adaptarla a la dosis final, ya mencionados anteriormente.

Para solventar este problema, las mezclas i.v. se elaboran en la sala limpia y se dispensan listas para su administración, con la dosis precisa para el neonato y sin necesidad de manipulación posterior. Utilizan un sistema de prescripción electrónica y el farmacéutico valida la prescripción seleccionando la presentación más adecuada a la dosis final. A partir de este punto, todos los procesos de elaboración están estandarizados y el programa va guiando al personal que elabora sobre cada paso que debe realizar para la reconstitución, las diluciones y el acondicionamiento final de la dosis con el etiquetado preciso para su posterior envío a la unidad. Además, introduce un sistema de identificación de código de barras en la elaboración. Para cada dilución realizada se imprime una etiqueta con código de barras que contiene la información de la mezcla (dosis, concentración, volumen, caducidad, etc.) y que debe leerse antes de cada dilución o extracción de una cantidad como chequeo obligado previo a su elaboración. Con este sistema, que introduce 7 mejoras respecto a un sistema tradicional (prescripción electrónica, validación farmacéutica, estandarización de la elaboración, asistencia en la elaboración, identificación por código de barras, elaboración en cabina de flujo laminar y dispensación del fármaco listo para administrar), se consigue mejorar de forma espectacular la seguridad de los medicamentos i.v. en una población de muy alto riesgo.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Angood P. Pharmacists, leadership, and safe practices: what they mean for you. 44th ASHP Midyear Clinical Meeting. Las Vegas, NV. December 2009.
- NQF: safe practices for better healthcare-2009 Update [consultado 29 Mar 2010]. Disponible en :http://www.qualityforum.org/Publications/2009/03/Safe_Practices_for_Better_Healthcare-2009_Update.aspx
- Patka J, Churchill W. Emergency department pharmacists improve patient safety: results of a multicenter study. 44th ASHP Midyear Clinical Meeting. Las Vegas, NV. December 2009.
- Rothschild JM, Churchill W, Erickson A, Munz K, et al. Medication errors recovered by emergency department pharmacist. *An Emerg Med*. 2009. En prensa. Disponible en línea 11 de diciembre de 2009.
- Patanwala AE. Making the emergency department a safer place. 44th ASHP Midyear Clinical Meeting. Las Vegas, NV. December 2009.
- Patanwala AE, Warholak T, Sanders AB, Erstad BL. Prospective observational study of medication errors in a tertiary care emergency department. *An Emerg Med*. 2009. EN prensa. Disponible en línea 11 de diciembre de 2009.
- Byron P, Carey ET. Looking at the safe handling of hazardous drugs a whole new way. 44th ASHP Midyear Clinical Meeting. Las Vegas, NV. December 2009.
- Jorgenson JA, Spivey SM, Au C, Canann D, et al. Contamination comparison of transfer devices intended for handling hazardous drugs. *Hosp Pharm*. 2008;43:723-7.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1172-93.
- Connor T, Ahmed S. Healthcare workers who handle hazardous drugs: results of comprehensive studies of exposure risks. 44th ASHP Midyear Clinical Meeting. Las Vegas, NV. December 2009.
- DeChristoforo R, Bartel S, Griffith N. Breaking news! New ASHP guidelines on preventing medication errors in cancer chemotherapy. 44th ASHP Midyear Clinical Meeting. Las Vegas, NV. December 2009.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002;59:164-8.
- Shane R, Pepper GA, Fiumara K. Improving IV medication safety: identifying the risk points. 44th ASHP Midyear Clinical Meeting. Las Vegas, NV. December 2009.
- Instituto para el uso seguro de los medicamentos. Medicamentos de alto riesgo. [consultado el 29 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/39>
- Shane R. Current status of administration of medicines. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66 Suppl 3:S42-8.
- The Joint Commission. Patient safety y sentinel event [consultado 29 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.jointcommission.org/>
- ASHP's IV safety summit [consultado 29 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.ashp.org/iv-summit>
- American Society of Health-System Pharmacists. Proceedings of a summit on preventing patient harm and death from i.v. medication errors. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:2367-79.