

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Y GESTIÓN DE RIESGOS

22. COMPATIBILIDAD FÍSICA DE MIDAZOLAM A CONCENTRACIONES ELEVADAS CON OTROS FÁRMACOS DE USO FRECUENTE EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

E. Farré Ayuso, P. Villarón Hernández, C. López Cabezas, L. Guerrero Molina, D. Soy Muner y J. Ribas Sala

Hospital Clínic. Barcelona. España.

Objetivos: El midazolam es un fármaco ampliamente utilizado para sedación en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Por ello, es frecuente la administración en Y con otros medicamentos. No obstante, en la bibliografía no está documentada la compatibilidad de midazolam a concentraciones elevadas frente a una gran cantidad de fármacos. El objetivo de este estudio es determinar la compatibilidad física de la administración en Y de mezclas de midazolam (4 mg/mL) con otros fármacos de uso frecuente en perfusión endovenosa en UCI.

Material y métodos: Los fármacos estudiados con midazolam fueron: cis-atracurio 2 mg/mL (SF, SG5%, SL: con protección de la luz, CL: sin protección de la luz), dobutamina 8 mg/mL (SF, SG5%, SL, CL), dopamina 8 mg/mL (SF, SG5%, SL, CL), esomeprazol 0,32 mg/mL (SF, CL, SL), insulina 1 UI/mL (SF, SG5%, SL, CL), metadona 0,2 mg/mL (SF, SG5%, SL), noradrenalina 0,32 mg/mL (SG5%, SL), somatostatina 24 µg/mL (SF, SG5%, SL) y remifentanilo 0,02 mg/mL (SF, SG5%, SL, CL). Las concentraciones escogidas corresponden a las más altas utilizadas en perfusión en nuestro hospital y las condiciones (protección de luz y diluyentes) se establecen en función del uso habitual y características de los fármacos. Los parámetros evaluados fueron: turbidez, cambio de color, precipitación y pH; todos se determinaron a tiempo 0, 4 y 24 horas post-preparación. Las soluciones estándar se prepararon en cabina de flujo laminar. Posteriormente, en jeringas de 10 mL de polipropileno, se mezcló midazolam con los diferentes fármacos, en proporción 1:1. Se definió incompatibilidad como: (i) la aparición de partículas, (ii) pérdida de transparencia, y/o (iii) cambio de color respecto las soluciones estándar. La alteración de color y precipitación se evaluó por observación visual directa de dos observadores distintos, mientras que la turbidez se analizó cuantitativamente por nefelometría. El pH fue determinado mediante pH-metro. Las determinaciones de turbidez y pH se realizaron por triplicado.

Resultados: Respecto a los parámetros de cambio de color y precipitación, sólo se observaron cambios en las mezclas de midazolam con esomeprazol, tanto en presencia de luz como sin ella. En este caso se observó coloración amarillenta y presencia de precipitado a tiempo 0 y posteriores. Los valores medios de turbidez fueron inferiores a 0,3 NTU en todas las mezclas, excepto para las mezclas de midazolam con esomeprazol, en las cuales se obtuvieron valores superiores a 40 NTU a t0h y superiores a 60 NTU a t4h y t24h. Los valores medios de pH se mantuvieron dentro del margen de estabilidad de midazolam (3-3,6), menos en la mezcla con esomeprazol, donde se obtuvieron valores próximos a 4 (t0h: 4,05 ± 0,087, t4h: 3,98 ± 0,043, t24h: 3,91 ± 0,119).

Conclusiones: La perfusión de midazolam 4 mg/mL es físicamente compatible, en las condiciones de estudio aplicadas, con las perfusiones de cis-atracurio 2 mg/mL, dobutamina 8 mg/mL, dopamina 8 mg/mL, insulina 1 UI/mL, metadona 0,2 mg/mL, noradrenalina 0,32 mg/mL, somatostatina 24 µg/mL y remifentanilo 0,02 mg/mL. La perfusión de midazolam 4 mg/mL es físicamente incompatible con esomeprazol (0,32 mg/mL); y por consiguiente, estos dos fármacos deben administrarse separadamente. Este es-

tudio se completará con la determinación de la concentración de fármaco en las mezclas para asegurar la compatibilidad química de las perfusiones.

330. GESTIÓN DEL RIESGO ASOCIADO AL USO DE TOCILIZUMAB EN ARTRITIS REUMATOIDE

P. Pascual González, E. Esnaola Barrena, A. Asensio Bermejo, P. Carmona Oyaga, A. Aranguren Redondo y B. Irastorza Larburu

Hospital Donostia. Guipúzcoa. España.

Objetivos: Realizar un análisis descriptivo de la estrategia y el protocolo de prevención de riesgos asociados al uso de tocilizumab en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (AR). Evaluar la efectividad de su implantación y la adecuación del cumplimiento a los criterios establecidos por el centro.

Material y métodos: Se revisó la ficha técnica del medicamento, el Documento de Consenso sobre el uso de terapias biológicas en la AR y la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la AR de la Sociedad Española de Reumatología. Se delimitaron las responsabilidades de los distintos profesionales sanitarios implicados. Se diseñó una Hoja de petición de medicamento con los datos necesarios para el inicio de tratamiento y una Hoja de seguimiento farmacoterapéutico.

Resultados: 1. Análisis descriptivo: el médico especialista se responsabiliza de la prescripción y cumplimentación de la Hoja de petición, que recoge datos personales del paciente, diagnóstico, tratamientos previos, serología VHC y VHB, Mantoux y placa de tórax, vacunación y parámetros de actividad de enfermedad. El Servicio de Farmacia asume: -La validación de la prescripción, y la elaboración y dispensación de acuerdo a los criterios establecidos por el centro. -La programación de las visitas a la unidad de Hospital de día de Reumatología para la administración y optimización de recursos económicos. -La coordinación de la actividad asistencial del paciente entre los distintos servicios y unidades implicadas (Servicio de Reumatología-Hospital de Día-Servicio de Farmacia). -El seguimiento farmacoterapéutico, que incluirá: a) parámetros bioquímicos y hemograma (enzimas hepáticas, perfil lipídico, recuento de neutrófilos y plaquetas); b) aspectos clínicos: aparición de infección (incluyendo TBC), citopenia grave, enfermedad desmielinizante, cáncer, diverticulitis, Reacciones adversas al medicamento (RAM). 2. Evaluación. Desde el 30/09/2010 un total de 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres) diagnosticados de AR han iniciado tratamiento con tocilizumab a dosis de 8 mg/kg una vez cada 4 semanas. Todos habían sido tratados previamente con uno o varios anti-TNF y todos cumplían los requisitos recogidos en la Hoja de petición de medicamento (DAS-28 > 3,6; cribado de infección latente de tuberculosis y serología VHC y VHB, vacunación correcta) y con los niveles basales de las medidas bioquímicas (ALT o AST < 5 × límite superior de normalidad; colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos dentro del rango normal) y hemograma (Recuento de neutrófilos > 2 × 10⁹ células/l; Recuento de plaquetas > 100 × 10³ células/µl) para iniciar tratamiento. Para el seguimiento farmacoterapéutico se realizaron revisiones periódicas mensuales. No hubo cambios significativos en los parámetros bioquímicos ni hemograma que indicaran ajuste de dosis o suspensión de tratamiento. En uno de los pacientes de produjo un aumento de los parámetros lipídicos (colesterol total > 250 mg/dl; LDL > 200 mg/dl; triglicéridos > 160 mg/dL), que obligó a iniciar tratamiento hipolipemiente. No se detectó ninguna RAM.

Conclusiones: El desarrollo y la aplicación de estrategias de farmacovigilancia para la prevención del riesgo asociado a la terapia biológica ha demostrado minimizar e identificar sus riesgos, mejorar la calidad asistencial, e integrar al servicio de farmacia dentro del cuidado del paciente.

808. INTENSIVE PHARMACOSURVEILLANCE METHOD

A. Such Díaz, L. Esteva, N. Barrueco, B. Hernández Muniesa, C. Esteban Alba y E. Escobar Rodríguez

Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

Objectives: Usual systems for identifying Adverse Drugs Events (ADEs) are spontaneous reporting and chart review. The first approach lacks sensitivity and although chart review identifies more events, it is expensive. Computer-based approaches to ADE identification appear promising. Objective: to develop, implement, and evaluate an intensive program designed to detect Severe Adverse Drug Events (SADEs) and ADEs using the minimum basic data set (MBDS) and monitoring recently commercialized drugs (drugs commercialized less than 5 years ago).

Material and methods: ADEs were detected by two methods. The first one detected ADEs in patients with discharged reports including event codes E-930 to E949.9, as defined by the IDC-9-CM system, using the MBDS. Then, the corresponding patient chart was reviewed to confirm the presence of an adverse drug event. The second method consisted in the monitorization of recently commercialized drugs dispensed for outpatients. Drug dose adjustment, drug discontinuation and other changes in drug treatment triggered a patient chart review in order to detect possible ADEs. According to the legislation currently in force, all SADE and appropriate ADEs were reported to the Regional Pharmacovigilance Centre. We compared the number of ADEs reported in 2009 with ADEs reported in 2010.

Results: 7 ADEs were reported in 2009. In 2010, we reported 24 ADEs, 58% were severe (14). This reports represent 2,9% of total ADEs reported to the SERMAS in 2010. The proportion of ADEs detected and reported has raised 243% with this surveillance method.

Conclusions: The present surveillance method appears to increase the rate of ADE detection 243% over voluntary reporting. This system represents an efficient approach for detecting ADEs.

615. NATALIZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN TRATAMIENTOS SUPERIORES A 24 MESES

H. Mateo Carrasco, P. Rodríguez Gómez, R. Peña Pou, M. Giménez Ramos, P. Nieto Guindo y E. Molina Cuadrado

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería. España.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple en periodos superiores a 24 meses.

Material y métodos: Búsqueda bibliográfica de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que incluyeron los términos [NATALIZUMAB] AND/OR [MULTIPLE SCLEROSIS]. Selección e inclusión de pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple Remitente-Recidivante (EMRR) de alta actividad con progresión documentada (definida como aumento EDSS > 2 y/o al menos 2 brotes confirmados por RMN en el último año), en tratamiento ininterrumpido con natalizumab durante al menos 24 meses en nuestro centro. Revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes encontrados. Fuentes de datos: ClinicalTrials.gov, Programa de Gestión de Pacientes Externos (Farmatools®) y la historia de salud en formato digital (DIRAYA®) o en papel. Eficacia: se definió como ausencia de recidiva y/o progresión EDSS < 1 desde inicio de tratamiento con natalizumab. Seguridad: registro del perfil de reacciones adversas, con especial atención a la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP).

Resultados: La búsqueda con los términos citados devolvió 24 resultados, aunque ninguno incluyó datos de eficacia y/o seguridad a partir de los 2 años de tratamiento continuado. Se identificaron

10 pacientes en nuestro centro que cumplieron los criterios de inclusión: EMRR de alta actividad con progresión documentada de la enfermedad y natalizumab cada 4 semanas de manera continuada durante al menos 24 meses. Datos poblacionales: 5 hombres y 5 mujeres, edad media 42,7 años (23-54) y tiempo medio desde diagnóstico 5,7 años (2,6-13,1). Tratamiento inmunomodulador previo en 8 casos: Betaferon® (3 pacientes), Rebif® (3) y Avonex® (2), con progresión documentada o mala tolerancia. Inicio de novo con natalizumab en 2 casos. Tiempo medio de tratamiento con natalizumab: 32,4 meses (26-38). 2 pacientes discontinuaron el tratamiento por decisión facultativa tras 32 y 33 meses, respectivamente, sin evidencias de falta de eficacia o efectos adversos. Eficacia: Sin recidivas ni nuevos brotes de la enfermedad en 5 pacientes (progresión EDSS < 0,5); incremento EDSS entre 0,5-1 en 3 pacientes; aumento EDSS > 2 y/o nuevo brote (con aparición de nuevo foco inflamatorio documentado por RMN) en 2 pacientes (ambos requirieron ingreso hospitalario y bolos de corticoides iv). Seguridad: sin evidencias de LEMP. Hipertermia post-infusional leve-moderada que cesó con paracetamol iv en un caso y migraña transitoria en seguimiento por Neurología en otro.

Conclusiones: Los estudios observacionales suponen la única evidencia disponible en ausencia de ensayos clínicos controlados que avalen la eficacia y seguridad de natalizumab en periodos superiores a 24 meses (máximo aprobado en su ficha técnica). En nuestra cohorte, natalizumab frenó la progresión de la enfermedad significativamente en la mitad de los pacientes y de manera más moderada en tres de ellos, sin ningún caso de LEMP (cuya frecuencia parece verse incrementada en tratamientos superiores a los 2 años) y con un caso aislado de hipertermia post-infusión y episodios transitorios de migraña en otro como únicos eventos adversos reseñables. Este estudio demuestra que natalizumab ha sido utilizado en nuestro centro de manera eficaz y segura en tratamientos prolongados, sentando un precedente en el control de la enfermedad a largo plazo, hecho especialmente relevante en pacientes con un curso agresivo o refractario a otras terapias.

587. PERFIL DE SEGURIDAD DEL REMIFENTANILO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR POR VERSIÓN CEFÁLICA EXTERNA

R. Hernanz Chaves, M. Nogales García, A. Sáez de la Fuente Moriñigo, A. Latorre Ramos, A. López Picado y H. Muñoz Hernández

Hospital Txagorritxu. Álava. España.

Objetivos: Entre el 3-4% de los embarazos llevados a término, los fetos se encuentran en presentación podálica. La versión externa es una maniobra que se utiliza para transformar una presentación podálica en cefálica, efectiva pero muy dolorosa para la madre. Para el tratamiento del dolor se propone el uso de remifentanilo, un agonista μ de rápida acción y eliminación. El objetivo es comparar la seguridad de remifentanilo frente a placebo para el tratamiento del dolor en versión externa, como parte de un ensayo que estudió la efectividad del tratamiento.

Material y métodos: Se incluyeron gestantes de 36 semanas o más que, con presentación podálica, cumplieran los criterios de inclusión del estudio y firmaron el consentimiento. Las participantes fueron aleatorizadas en dos grupos antes del procedimiento, manteniéndose doble-cego. Grupo intervención: se administró paracetamol 1 g endovenoso más bolus de rescate de remifentanilo de 0,1 μ g/kg de peso (a partir de una dilución de 1 mg remifentanilo en 100 ml de cloruro sódico al 0,9%). Grupo control: se administró paracetamol 1 g endovenoso más bolus de rescate de cloruro sódico 0,9%. Los efectos adversos se recogieron en un formulario diseñado para tal fin.

Resultados: En el estudio se incluyeron 60 pacientes (29 grupo control y 31 grupo intervención). El grupo intervención recibió una media de 5,3 bolus de rescate (0-13. DE: 3,413), frente a 10.41 del grupo control (1-21. DE: 4,939). Se notificaron 7 casos de efectos adversos (7/60: 11,7% de los pacientes): 4 en el grupo control (4/29:13,8%, 2 náuseas y vómitos (6,9%), 1 bradicardia fetal (3,4%) y 1 mareo (3,4%)) y 3 en grupo intervención (3/31: 9,7%, 2 náuseas y vómitos (6,5%) y 1 somnolencia (3,2%)). Las pacientes que experimentaron algún efecto adverso en el grupo intervención habían recibido una media de 1,33 bolus de rescate (0-3. DE: 1,5). Los efectos adversos acontecidos precisaron 4 intervenciones: 3 administraciones de ondansetrón 4 mg IV (2 en grupo control y 1 en grupo intervención) y 1 maniobra de colocación de la madre en decúbito lateral izquierdo junto con la administración de oxígeno perteneciente al grupo control.

Conclusiones: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la aparición de efectos adversos, aunque hay que señalar que el número de eventos es pequeño. En este estudio el tratamiento con remifentanilo para el tratamiento del dolor en versión externa se considera bien tolerado. El porcentaje de éxito de las versiones externas realizadas fue del 48,3%, que corresponde con lo descrito en la bibliografía (40-70%).

599. PREVALENCIA DE HIPOMAGNESEMIA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO PROLONGADO CON INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

M. Granero López, I. Rodríguez Legazpi, B. Bardán García, F.J. Hermida Ameijeiras e I. Rodríguez Penín

Hospital Arquitecto Marcide. Área Sanitaria de Ferrol. A Coruña. España.

Objetivos: En febrero de 2011 la FDA ha alertado del posible riesgo de aparición de hipomagnesemia con el uso a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs). El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de hipomagnesemia en pacientes a tratamiento prolongado con IBPs.

Material y métodos: Estudio prospectivo efectuado del 4 al 29 de abril de 2011, en dos plantas de hospitalización de Medicina Interna de un Hospital de Tercer Nivel. A partir del aplicativo de gestión de pacientes (Sigha®) se obtuvieron los ingresos diarios en cada una de esas plantas y a partir del programa de pacientes ingresados/ambulatorios (Silicon®), se seleccionaron aquellos a tratamiento con IBP en el momento del ingreso hospitalario. Se revisó la historia clínica electrónica (lanus®) recogiendo datos de: edad, sexo, inicio del IBP (≥ 1 año), tratamiento concomitante con diuréticos y/o digoxina (contribuyen a la hipomagnesemia) y la presencia de hipocalcemia asociada a la hipomagnesemia. Posteriormente se contactó directamente con el Servicio de Análisis Clínicos para la solicitud de niveles de magnesio (Mg) en los pacientes seleccionados. La hipomagnesemia se definió como valores de Mg $< 1,7$ mg/dl.

Resultados: Se seleccionaron 111 pacientes pero se excluyeron 71 por iniciar el tratamiento en el momento del ingreso hospitalario o llevar menos de un año a tratamiento con el IBP. Se incluyeron 40 pacientes de los que presentaron hipomagnesemia 6 (15%) [4 mujeres (66,7%), edad media 67 años]. Valor medio de Mg 1,25 (desde 0,55 a 1,51). El 83,3% llevaba más de 2 años con el IBP. El omeprazol estaba prescrito en 4 de los casos y lansoprazol y esomeprazol en los 2 restantes. Ningún paciente estaba a tratamiento con digoxina; dos recibían diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida, respectivamente). Tres pacientes presentaban hipocalcemia. Tras contactar con el médico prescriptor para contrastar los datos obtenidos con la comorbilidad del paciente, éste consideró la existencia de una posible relación en 2 casos (33,3%, n = 6) (ambos con

omeprazol durante más de dos años, ninguno con diurético). Se les suspendió el IBP y se sustituyó por ranitidina en uno de ellos. Uno de los pacientes, con Mg 1,38, tenía valores normales de calcio (Ca) (sin haber tomado suplementos previamente), mientras que el otro presentaba una marcada hipocalcemia (Ca 6,2 correspondiente al Mg 0,55). En ambos se pautaron suplementos de magnesio durante el ingreso hospitalario. Uno de los pacientes continuó con magnesio y calcio oral al alta (última analítica: Mg 1,71; Ca 9,3). En el otro, tras 6 días con suplementos de magnesio, se corrigieron los valores (Mg 1,84) y se suspendió el magnesio de reposición; en la última analítica (sin magnesio oral ni IBP) se obtuvo un valor de Mg de 1,80.

Conclusiones: En nuestro estudio la prevalencia de hipomagnesemia en pacientes a tratamiento prolongado con IBPs fue del 15%. Solo en un caso el desequilibrio electrolítico fue severo afectando a Mg y Ca. Dada la gran utilización de IBPs en tratamientos prolongados consideramos importante realizar en estos pacientes un seguimiento de los niveles de Mg.

592. SEGURIDAD EN LA UTILIZACIÓN DE LOS SISTEMAS AUTOMATIZADOS DE DISPENSACIÓN EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA

C. Sainz de Rozas Aparicio, S. Martínez Iturriaga, A. Izquierdo Gil, A. Alfaro Olea, M.T. Barajas Santos y M.F. Hurtado Gómez

Hospital San Pedro. La Rioja. España.

Objetivos: Identificar los puntos de mejora relacionados con la utilización segura de los sistemas de dispensación automatizada (SAD) en una unidad clínica donde se han implementado recientemente.

Material y métodos: El Servicio Clínico seleccionado es la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) con 17 camas. En junio de 2010 se implantan 2 SAD con validación farmacéutica de la prescripción entre 8 y 22 horas. Se utiliza como referencia el cuestionario de autoevaluación del Institute for Safe Medication Practices "ISMP Medication Safety Self Assessment® for Automated Dispensing Cabinets 2009", que incluye 89 medidas que garantizan la seguridad en la utilización de los SAD. Se contemplan 4 posibles situaciones: no implementado (NI), valorado y finalmente no implementado (VNI), implementado (I) y no aplicable (NA).

Resultados: De las 89 medidas del cuestionario: 60 (67,4%) se consideran I, 13 (14,6%) VNI, 10 (11,2%) NI, 6 (6,7%) se estima que son NA. Los 10 NI se consideran puntos de mejora: 4 de ellos están vinculados con la información que el personal sanitario dispone acerca de los medicamentos en cuanto a la preparación y administración. 2 relacionados con las alergias del paciente y las alertas que se deberían generar al coincidir con la medicación prescrita. 3 se refieren a la seguridad del paciente en relación con el transporte de los medicamentos desde el SAD hasta la cama del paciente. 1 alude al control de existencias durante el proceso de extracción de los fármacos. Las causas de no implementación de los VNI son: por razones de operatividad; las características propias de la UMI: la alta utilización de medicamentos de alto riesgo produciría un exceso de notificaciones si alertáramos de todos ellos; el horario de validación farmacéutica hasta las 22 horas, no permite establecer un perfil farmacia las 24 horas del día, por lo que es necesario permitir extraer medicamentos sin validación durante esta franja horaria.

Conclusiones: Es importante establecer procedimientos de mejora continua en la utilización de los SAD para prevenir los errores de medicación. El ISMP nos proporciona una herramienta útil para identificar las oportunidades de mejora en este aspecto. En nuestro caso, consideramos que el nivel de seguridad en la utilización de los SAD en la UMI es alto. Se puede mejorar aumentando la información disponible sobre los medicamentos incluidos y generan-

do alertas sobre posibles alergias medicamentosas a fármacos prescritos.