

# ILLAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

**VOL. 31/3/2021**

---

## Editorial

Biosimilares y efecto placebo	233
Crespo-Díz C .....	

## Artículo Especial

30 años de la Revista OFIL/ILLAPHAR. Revisión temática	
Alvarez-Risco A, Schlottke JA, del-Aguila-Arcenales S, del Hoyo FY, Torletti CV, Gaggioli RB, Guerrero Contreras AH, Giménez Goretta PP, Horopazka RN, Tittoto GR, Blanco Marraui JN .....	235

## Originales

Efectividad y seguridad de evolocumab en la práctica clínica	
Sánchez Gundín J, Illaro Uranga A, Llorente Serrano M, Martínez Torró A, Gómez Gómez D, Valero Domínguez M .....	263
La Farmacoepidemiología como una estrategia útil en diabetes mellitus: experiencia en un Centro Sanitario de Mendoza, Argentina	
Palomo VB, Manucha W, Calderón CP .....	269
Análisis de las prescripciones nuevas al alta de un Servicio de Urgencias Hospitalario. Impacto en la seguridad y eficiencia	
Rivas-Clemente FPJ, García-Muñoz C, Ochoa-Vilor S, Pérez-Baena S, Hurtado-Gallar J .....	275
Manejo del angiodema inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con icatibant	
Esteban-Casado S, Bartolomé-García E, Sanz-Márquez S, Pérez-Encinas M .....	281
Monitorización de concentraciones plasmáticas de vancomicina en pacientes críticos de un hospital público de Córdoba, Argentina	
Suárez A, Maldonado C, Vázquez M, Olivera ME .....	287
Dosage adjustment recommendations of drugs in non-nephrology units with kidney disease	
de Agustín Sierra L, Corredor Luna L, Ramírez Cruz S, Salcedo Mingorrance AL, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B .....	297
Programa multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento de infección por virus de hepatitis C en prisiones	
Gil-Sierra MD, Ríos-Sánchez E .....	303
Minor Ailment Service in Costa Rica: criteria to dispense a medicine or to refer to the physician	
Pereira-Céspedes A, Hernández Soto LE, Lizano-Barrantes C .....	309
Real life study of sacubitril valsartan combined therapy in chronic heart failure	
Guzmán-Ramos MI, Díaz-Acedo R, Galván-Banqueri M, Saborido-Cansino C, Gutiérrez-Pizarraya A, Márquez-Saavedra E .....	317

## Casos Clínicos

Administración de amoxicilina a un paciente con mononucleosis infecciosa. Reporte de un caso de reacción adversa	
García MC, Cavigliasso J, Gola C, Valentín R, Seguro ML, Romañuk CB .....	321
Empiema pleural iatrogénico por <i>Salmonella</i> tras biopsia renal	
Carrión Madroñal IM, Sánchez del Moral R .....	325
Relevancia clínica de la interacción entre posaconazol y digoxina: a propósito de un caso	
de Gorostiza Frías C, Ramírez Cruz S, Peña Cabia S, García Díaz B .....	327

## Cartas al Director

Diseño de una plantilla de prescripción electrónica asistida de nutrición parenteral pediátrica: experiencia de un hospital de alta complejidad	
Miranda Capetanópolos D, Acuña de La Hoz L, Guevara Veloso M, Muñoz Benavides E .....	331
Alteraciones de electrolitos plasmáticos por el uso de medicamentos y consideraciones en la nutrición parenteral	
Peso Soto I, Miranda Capetanópolos D .....	333



Haciendo  
possible lo  
imposible.

Innovaciones que cambian la vida de los pacientes®

Pfizer

# ILA PHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS • FUNDADA EN 1991

## DIRECTOR

**Enrique Soler Company, PhD., PharmD.**

Hospital Arnau de Vilanova. Universidad de Valencia. Valencia (España)

director@revistadelaofil.org

## DIRECTOR ADJUNTO

**Raúl Ferrando Piñeres, PhD., PharmD.**

Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)

## COMITÉ EDITORIAL

**José María Alonso Herreros**

Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)

**Aldo Álvarez-Risco**

Carrera de Negocios Internacionales  
Facultad de Ciencias Empresariales y Económicas. Universidad de Lima (Perú)

**Francisco José Araujo Rodríguez**

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

**Mario Borjes Rosa**

Instituto para Prácticas Seguras no Uso de Medicamentos. ISMP Brasil (Brasil)

**Patricia de Carvalho Mastroianni**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho FCF-UNESP. Araraquara/SP (Brasil)

**Raymundo Escutia Gutiérrez**

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco. Universidad de Guadalajara (México)

**Anxo Fernández Ferreiro**

Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Santiago de Compostela (España)

**Diana González Bermejo**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)

**Fernando Gutiérrez Nicolás**

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife (España)

**Selene Guadalupe Huerta Olvera**

Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. Jalisco (México)

**Irene Mangues Bafalluy**

Hospital Arnau de Vilanova. Lleida (España)

**José Luis Marco Garbayo**

Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia (España)

**Jean Mesa Quintero**

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia)

**Carolina Romañuk**

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina)

**Cristina Sangrador Pelluz**

Hospital Universitario Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona (España)

**Mariano Scolari**

Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires (Argentina)

**María Elena Sepúlveda**

Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Santiago de Chile (Chile)

**Mariana Valerio**

Hospital Universitario Austral. Buenos Aires (Argentina)

## COMITÉ DE REDACCIÓN

**Mariló Edo Solsona**

**Teresa García Martínez**

**Sergio García Muñoz**

**Mónica Montero Hernández**

**Santiago Montesinos Ortí**

**Juan Carlos Pérez Pons**

## SECRETARÍA DE REDACCIÓN

**Íñigo Soler Montaner**

redaccion@revistadelaofil.org

## COMITÉ ASESOR CIENTÍFICO

**Miguel Ángel Calleja Hernández**

**Xochitl Cortez-González**

**Carlos Crespo Díz**

**Ismael Escobar Rodríguez**

**José López Guzmán**

**Manuel Machuca González**

**Mariano Madurga Sanz**

**Eduardo L. Mariño Hernández**

**Javier Merino Alonso**

**Mari Carmen Montaner Abasolo**

**Andrés Navarro Ruiz**

**José Luis Poveda Andrés**

## DIRECTOR DE COMUNICACIÓN

**Íñigo Soler Montaner**

comunicacion@revistadelaofil.org

**Incluida en:** SciELO, Bibliothekssystem Universität Hamburg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZHdK Medien- und Informationszentrum, Ochanomizu University Online Public Access Catalog, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Universia Biblioteca de Recursos, University Library of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus Universitatisbibliotheek, Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento científico (REDIB), MEDES, IBECS, MIAR.

## © Revista de la OFIL

La Dirección de la Revista de la OFIL no coincide necesariamente ni es responsable de las opiniones vertidas por sus colaboradores.

## REDACCIÓN Y EDICIÓN

 **Ibáñez & Plaza** Asociados, S. L.  
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 - 28003 Madrid (España)  
correo@ibanezplaza.com

## Diseño y maquetación

**Concepción García García**

**Depósito Legal:** M-3645-2013

**ISSN edición impresa:** 1131-9429

**ISSN edición electrónica:** 1699-714X

## SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Precios: Suscripción anual 100 € (135 \$USA)

Número suelto 30 € (40 \$USA)

ofil@ibanezplaza.com

## ENVÍO DE ORIGINALES

publicacion@revistadelaofil.org

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

http://www.revistadelaofil.org/normas/

# Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy (ILAPHAR)

ILAPHAR/Revista de la OFIL es una publicación científica centrada en la farmacia asistencial, fundada en 1990 por la Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL). Organización dedicada a la comunicación e intercambio de contenidos relacionados con la farmacia entre Latinoamérica, España y Portugal.

La **misión** de ILAPHAR/Revista de la OFIL es generar unos contenidos de calidad que contribuyan a incentivar la investigación, la publicación de resultados y la difusión de conocimiento en el campo de la farmacia asistencial. Trabajamos por un acceso a la información fácil e inmediata para que el conocimiento nunca deje de progresar. Porque sabemos que cada avance científico es un avance para la sociedad, para los pacientes y en definitiva para las personas.

La **visión** es convertirse en una publicación de referencia internacional dando voz a la comunidad de profesionales de habla hispana y portuguesa ante el resto del mundo. De Iberolatinoamérica al mundo.

Los **valores** son la imparcialidad, la veracidad y la responsabilidad. Valores enfocados en tratar el contenido con seriedad, profesionalidad y sin conflicto de intereses.

## Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL)

### Junta Directiva de OFIL-Internacional



<b>Presidenta:</b>	Estela Sarries (UY)
<b>Vicepresidenta:</b>	Laura Davide (AR)
<b>Secretaria:</b>	Ana Catalina Venegas Campo (CR)
<b>Tesorero:</b>	Mario Borjes Rosa (BR)
<b>Vocal 1:</b>	Ane Marie Liere de Godoy (GU)
<b>Vocal 2:</b>	María Elena Sepúlveda (CH)
<b>Presidente anterior:</b>	José Luis Marco (ES)

### Delegados nacionales

<b>Argentina:</b>	Carolina Romañuk	<b>Honduras:</b> Isabel Alejandra Castañeda Aguilera
<b>Bolivia:</b>	Roxana Belmonte Mercado	<b>México:</b> Alejandro Zamorano
<b>Brasil:</b>	Divaldo Pereira de Lyra Jr	<b>Nicaragua:</b> Roger González González
<b>Chile:</b>	Mª Elena Sepúlveda	<b>Panamá:</b> Jenny Vergara
<b>Colombia:</b>	Ilvar Muñoz	<b>Paraguay:</b> Nilda Mercedes Lial Safí
<b>Costa Rica:</b>	Ana Catalina Venegas Campos	<b>Perú:</b> Teresa Samamé Zatta
<b>Cuba:</b>	Mirella Bárzaga Arencibia	<b>Portugal:</b> Aida Batista
<b>Ecuador:</b>	Marco Antonio Dehesa Gómez	<b>Puerto Rico:</b> Wanda T Maldonado
<b>El Salvador:</b>	Wendi Osorio	<b>República Dominicana:</b> Karen Tamariz
<b>España:</b>	Enrique Soler Company	<b>Uruguay:</b> Alicia Misa
<b>Guatemala:</b>	Anne Marie Liere de Godoy	<b>Venezuela:</b> Valentina de Freditas



## Gri-fill® 4

El dispositivo semiautomático para la preparación de mezclas IV

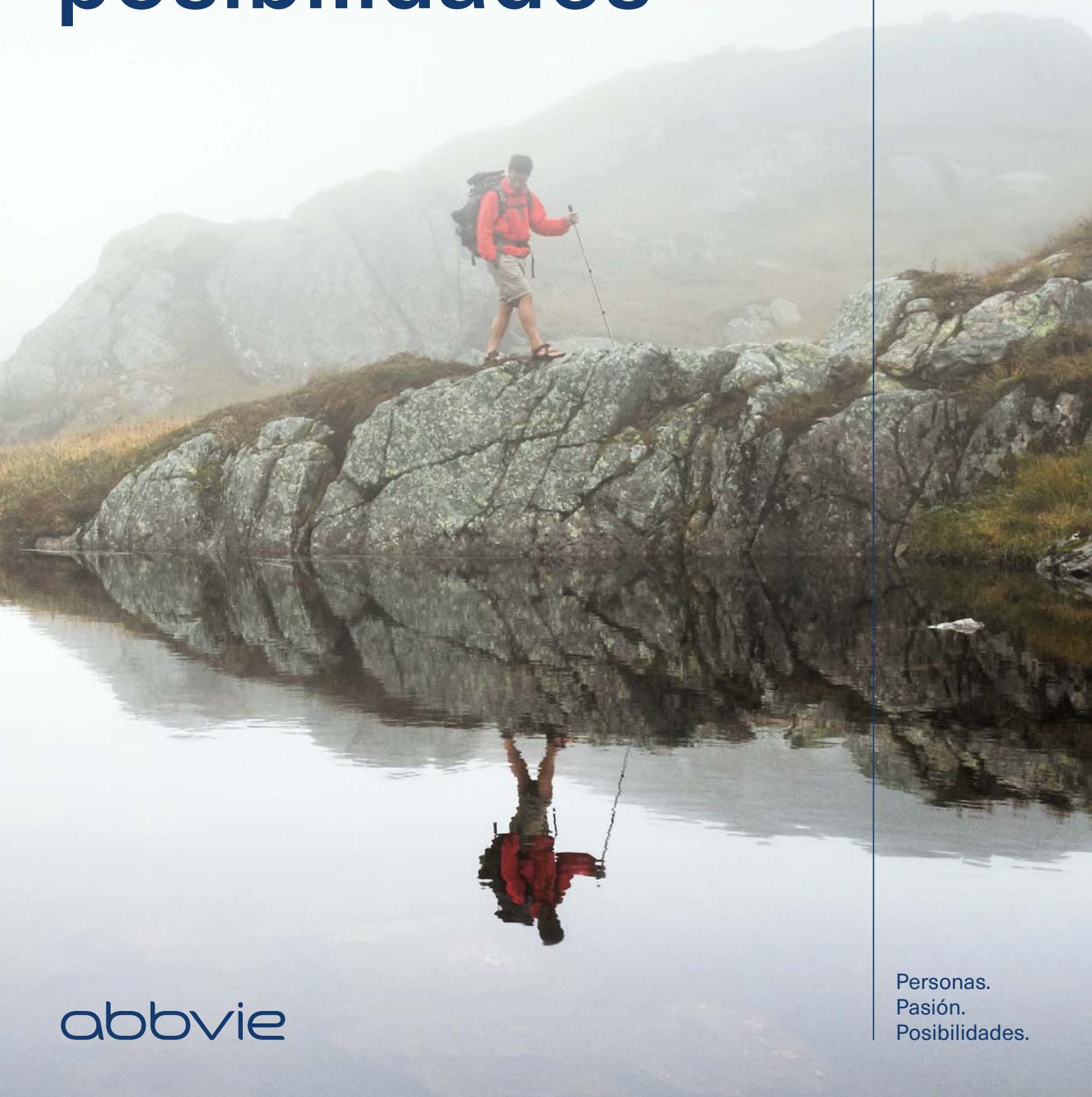


Para una  
mayor  
**seguridad**  
de sus  
**pacientes**  
y **usuarios**

**GRIFOLS**

Grifols International, S.A.  
Email: hospital.division@grifols.com  
www.grifols.com

# Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.  
Pasión.  
Posibilidades.

## Editorial

- Biosimilars and nocebo effect  
Crespo-Diz C ..... 233

## Special Article

- 30 years of the OFIL/LAPHAR Magazine. Thematic review  
Alvarez-Risco A, Schlottke JA, del-Aguila-Arcentales S, del Hoyo FY, Torletti CV, Gaggioli RB, Guerrero Contreras AH, Giménez Goretta PP, Horopazka RN, Tittoto GR, Blanco Marraui JN ..... 235

## Originals

- Effectiveness and safety of evolocumab in clinical practice  
Sánchez Gundín J, Illaro Uranga A, Llorente Serrano M, Martínez Torrón A, Gómez Gómez D, Valero Domínguez M ..... 263

- Pharmacoepidemiology as a useful strategy in diabetes mellitus: experience in a Health Center in Mendoza, Argentina  
Palomo VB, Manucha W, Calderón CP ..... 269

- Analysis of new prescriptions at discharge in an Emergency Department. Impact on drug safety and efficiency  
Rivas-Clemente FPJ, García-Muñoz C, Ochoa-Vilor S, Pérez-Baena S, Hurtado-Gallar J ..... 275

- Management of angiotensin-converting enzyme inhibitors-related angioedema with icatibant  
Esteban-Casado S, Bartolomé-García E, Sanz-Márquez S, Pérez-Encinas M ..... 281

- Monitoring of plasma vancomycin concentrations in critically ill patients in a public hospital of Córdoba, Argentina  
Suarez A, Maldonado C, Vázquez M, Olivera ME ..... 287

- Dosage adjustment recommendations of drugs in non-nephrology units with kidney disease  
de Agustín Sierra L, Corregidor Luna L, Ramírez Cruz S, Salcedo Mingoarranz AL, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B ..... 297

- Multidisciplinary program for the diagnosis and treatment of hepatitis C virus infections in prisons  
Gil-Sierra MD, Ríos-Sánchez E ..... 303

- Minor Ailment Service in Costa Rica: criteria to dispense a medicine or to refer to the physician  
Pereira-Céspedes A, Hernández Soto LE, Lizano-Barrantes C ..... 309

- Real life study of sacubitril valsartan combined therapy in chronic heart failure  
Guzmán-Ramos MI, Díaz-Acedo R, Galván-Banqueri M, Saborido-Cansino C, Gutiérrez-Pizarra A, Márquez-Saavedra E ..... 317

## Clinical Cases

- Amoxicillin administration to a patient with infectious mononucleosis. Report of an adverse reaction case  
García MC, Cavigliasso J, Gola C, Valentín R, Seguro ML, Romañuk CB ..... 321

- Iatrogenic pleural empyema by *Salmonella* after renal biopsy  
Carrión Madroñal IM, Sánchez del Moral R ..... 325

- Clinical relevance of the pharmacokinetic interaction between posaconazol and digoxin: a case report  
de Gorostiza Frías C, Ramírez Cruz S, Peña Cabia S, García Díaz B ..... 327

## Letters to the Editor

- Design of a pediatric parenteral nutrition assisted electronic prescription form: experience of a highly complex hospital  
Miranda Capetanópolos D, Acuña de La Hoz L, Guevara Veloso M, Muñoz Benavides E ..... 331

- Alterations in plasma electrolytes due to the use of medications and considerations in parenteral nutrition  
Peso Soto I, Miranda Capetanópolos D ..... 333



Tu  
Farmacéutico  
de Guardia

**www.tufarmaceuticodeguardia.org**

*Un cómplice en el tratamiento de su paciente*

**Toda la información que necesita sobre su enfermedad**

Tu Farmacéutico de Guardia es un portal web desarrollado por los Servicios de Farmacia del departamento de salud Arnau de Vilanova de Valencia-Llíria y el Hospital General de Castellón. Su finalidad es ofrecer un servicio de atención adaptado a las necesidades del paciente, poniendo a su disposición información de su enfermedad, de su medicación y las instrucciones de cómo medicarse correctamente. Ante cualquier tipo de consulta no dude en [contactar](#) con nosotros.

**Buscar**

Type and hit enter

**Noticias**

- > El estrés podría tener un papel importante en la aparición de enfermedades autoinmunes
- > La Coordinadora Nacional de Artritis, junto con Roche Farma, publica el libro "Mi consulta con el reumatólogo"
- > ¿Qué es un medicamento biosimilar?

**Noticias y consejos** para el  
día a día de la enfermedad

**Vídeos e información** detallada  
de cómo medicarse

Contacto para dudas y  
**pedir o modificar cita**



**LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN  
QUE NECESITA SU PACIENTE**

- ◀ *Vídeo de muestra de la web*
-  [@Tufarmaweb](#)



# Biosimilares y efecto nocebo

**CRESPO-DIZ C**

Jefe de Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (España)  
Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (España)

Fecha de recepción: 09/05/2021 - Fecha de aceptación: 10/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300001>

Los últimos informes de análisis presupuestario sobre los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España, indican que el ahorro generado por su utilización en la práctica clínica desde el 2009 al 2022 será de 5.162 millones de Euros<sup>1</sup>. Este potencial ahorro redunda principalmente en el ámbito hospitalario, debido a que en la actualidad la mayoría de los biosimilares son medicamentos de dispensación, seguimiento y control por los servicios de farmacia hospitalaria<sup>1,2</sup>.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency), publicó en los primeros años de la pasada década y de forma pionera, un proceso regulatorio que fue referencia a nivel mundial, en el que se desarrollaron los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir los biosimilares para su autorización y posterior utilización en la práctica clínica<sup>3,4</sup>.

Despejadas las dudas sobre las condiciones de extrapolación de indicaciones que en algunas ocasiones suscitó incertidumbres, la principal cuestión a debate en la práctica clínica se centra en las condiciones de intercambiabilidad y/o sustitución del biotecnológico original por el biosimilar y también de la intercambiabilidad entre biosimilares. Debate que aparece desde la comercialización del primer anticuerpo monoclonal biosimilar<sup>5</sup> y que se incrementó y sigue presente con la puesta en el mercado de más biosimilares de principios activos para el tratamiento de enfermedades crónicas innumeradas y para procesos hematológicos y oncológicos<sup>6</sup>.

El interés principal de la práctica de la intercambiabilidad, es la reducción de costes que supone la utilización de biosimilares frente a los biotecnológicos originales, así como la competencia entre los distintos biosimilares de un mismo principio activo. Los potenciales ahorros resultantes benefician sin lugar a duda a un mayor número de pacientes subsidiarios de tratamiento biotecnológico.

Como es sabido, la EMA trasladó a los estados miembros de la Unión Europea, como parte de sus políticas de ejecución de prestación y atención farmacéutica, las decisiones sobre las condiciones de intercambiabilidad, ya sea cambio (switch) por el médico prescriptor o sustitución por el farmacéutico. Este hecho, suscitó diversos informes de autoridades sanitarias y sociedades científicas generando distintos posicionamientos, que en algunos casos redundan en desconfianza e incertidumbre. Hecho que no facilita la consecución del objetivo principal de optimización de costes y como consecuencia de incremento de accesibilidad y equidad de los pacientes a los tratamientos biotecnológicos disponibles en el mercado.

En España, los posicionamientos de las sociedades científicas más representativas en la cuestión de la intercambiabilidad y/o sustitución entre biosimilar y medicamento biotecnológico

original, la Asociación Española de Dermatología y Venerología (AEDV), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y Sociedad Española de Reumatología (SER), manifiestan perspectivas y posicionamientos distintos. Desde la aceptación y consideración del intercambio en el ámbito hospitalario<sup>7,8</sup>, hasta el intercambio restringido única y exclusivamente al ámbito del médico prescriptor<sup>9-11</sup>.

A pesar de las evidencias científicas publicadas sobre la seguridad y efectividad del intercambio de los biosimilares<sup>12-15</sup>, todavía siguen existiendo profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes que manifiestan dudas e incertidumbre sobre la manera de incorporarlos a la práctica clínica habitual. Cualquier opinión negativa o con incertidumbre sobre la utilización de biosimilares y su sustitución e intercambio con los biotecnológicos originales, pueden provocar la falta de confianza de los pacientes sobre la efectividad y seguridad de su tratamiento y, como consecuencia, de ser susceptibles a la aparición del efecto nocebo, como un riesgo real de posibles implicaciones negativas para el éxito terapéutico en el paciente concreto de que se trate<sup>16</sup>.

El efecto nocebo se describe como el empeoramiento de los síntomas asociados o un incremento de efectos adversos, debido a una actitud negativa hacia un medicamento o terapéutica farmacológica concreta, en este caso el tratamiento con biosimilares. La falta de conocimiento del paciente y las discrepancias en la información que se le traslada, son las principales causas de las expectativas negativas con los biosimilares y su intercambio con el biotecnológico original. Causas que contribuyen a la presencia de efectos nocebos y como consecuencia a una posible reducción o falta de efectividad sin respaldo ni evidencia biológica demostrada<sup>16,17</sup>.

Las informaciones negativas sobre los biosimilares, así como el déficit de conocimientos y la falta de coherencia en los mensajes transmitidos, son los desencadenantes clave del efecto nocebo<sup>16</sup>. Así, se conoce que sólo una única comunicación e información negativa a los pacientes, puede inducir efectos clínicos negativos de larga duración. Asimismo, la escasez de conocimientos sobre los biosimilares y su aplicación en la práctica clínica puede favorecer la desconfianza de los pacientes. Además, la incoherencia de la información y los múltiples mensajes distintos comunicados por las partes interesadas, –profesionales sanitarios, asociaciones de pacientes, agencias reguladoras, autoridades sanitarias y compañías farmacéuticas–, pueden incrementar la incertidumbre en los pacientes y por tanto desencadenar un efecto nocebo sobre la utilización e intercambio de biosimilares<sup>16,17</sup>.

Todas y cada una de las sociedades científicas mencionadas con anterioridad coinciden en que la información y la formación de los pacientes, son las acciones e intervenciones de mayor trascendencia para la aplicación del intercambio de biosimilares en la práctica clínica<sup>7-11</sup>. La comunicación de los profesionales sanitarios con los pacientes, lideradas por la opinión y actitud de los médicos, son los factores de mayor influencia en la toma de decisiones positivas de los pacientes para usar biosimilares. Proporcionar información comprensible y actualizada, realizar una comunicación positiva, haciendo hincapié en la igualdad y no en las diferencias entre el biotecnológico original y su biosimilar, deberían estar presentes en la interacción de los profesionales sanitarios con los pacientes<sup>16-18</sup>.

Comunicarse como una sola voz es decisivo para evitar confusión entre los pacientes. La información homogénea de todas las partes implicadas en el proceso de atención al paciente, es primordial para la consecución de una mayor aceptación y obtener mejores resultados después del intercambio a un biosimilar o entre biosimilares.

Educar a los pacientes sobre los biosimilares es crucial para proporcionar claridad y prevenir la desinformación. Los pacientes necesitan acceso a información comprensible y basada en la evidencia que les permita tomar decisiones informadas sobre su tratamiento. En este sentido, es importante destacar el importante papel que están jugando las autoridades sanitarias en la difusión de información imparcial sobre los biosimilares a la población general, facilitando en muchos casos el acceso a los ciudadanos a sus páginas web y a la información de sus posicionamientos sobre la aplicación en la práctica clínica<sup>18,19</sup>.

Los profesionales sanitarios, como conductores y asesores de los pacientes en la utilización de medicamentos en el proceso patológico de que se trate, son los agentes responsables de la gestión adecuada de la información farmacoterapéutica. La trasmisión del mismo mensaje por todos los implicados en el proceso de atención y tratamiento al paciente, redundará en que se evite la incertidumbre y se minimicen las expectativas negativas que conducen a la aparición del efecto placebo en la práctica clínica con biosimilares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022). Disponible en: [https://www.biostim.es/documentos/AIP\\_biosimilares\\_Hygeia\\_UCM\\_BioSim\\_nov2020.pdf](https://www.biostim.es/documentos/AIP_biosimilares_Hygeia_UCM_BioSim_nov2020.pdf).
2. IQVIA Institute for Human Data Science (2019a). The impact of biosimilar competition in Europe - White paper. October 2019. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/38461/attachments/1/translations/en/renditions/native>.
3. Olech E. Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Apr;45(5 Suppl):S1-10.
4. Multidisciplinary: biosimilar guidelines. EMA. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>.
5. Blandizzi C, Galeazzi M and Valesini, G. Transitioning from first-to second-generation biosimilars: An appraisal of regulatory and post-marketing challenges. *Pharmacological Research.* 2018;128:306-314.
6. Manaktala, Ć. With positive trends in 2016, biosimilar wave continues. Bio-Voice. Correspondent - February 18, 2016. Disponible en: <http://www.biovoicecenews.com/wpcontent/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/1/with-positive-trends-in-2016-biosimilar-wavecontinues.pdf>.
7. Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga- Fuentes MD, Mangues-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville- Ordoñana G. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. *Farm Hosp.* 2018;42(4):180-3.
8. Argüelles-Arias F, Hinojosa Del Val, J, Vera Mendoza, I. *Rev. Esp. Enferm Dig.* 2018;110(6):407.
9. Abad Hernández MA, Andreu JL, Balsa Criado A, Díaz González F, Moreno Muelas JV, Queiro Silva R, et al. Update of the Position Paper of the Spanish Society of Rheumatology on Biosimilar Drugs. *Reumatol Clin.* 2021;17(3):160-69.
10. Carretero Hernández G, Puig L, en representación del Grupo de Psoriasis de la AEDV. The use of biosimilar drugs in psoriasis: a position paper. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(4):249-51.
11. Posicionamiento SEOM sobre los anticuerpos biosimilares. Mayo 2018. Disponible en <https://seom.org/es/noticias/106722-posicionamiento-seom-sobre-biosimilares-en-oncologia#>.
12. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:2304-16.
13. Khan NA, Spencer HJ, Abda E, Aggarwal A, Alten R, Ancuta C, et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:206-14.
14. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalan C, van Eijk-Hustings Y, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:251.
15. Mitsikostas DD, Mantokakis L, Chalarakis N. Nocebo in clinical trials for depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2014;215:82-6.
16. Kristensen, L.E.; Alten, R.; Puig, L.; Philipp, S.; Kvien, T.K.; Mangues, M.A.; Hoogen, F.V.D.; Pavelka, K.; Vulto, A.G. Non-pharmacological effects in switching medication: The nocebo effect in switching from originator to a biosimilar agent. *BioDrugs* 2018;32,397-404.
17. Pouillon, L.; Socha, M.; Demoré, B.; Thilly, N.; Abitbol, V.; Danese, S.; Peyrin-Biroulet, L. The nocebo effect: A clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018;14,739-749.
18. Vandenplas, Y.; Simoens, S.; Van Wilder, P.; Vulto, A.G.; Huys, I. Informing Patients about Biosimilar Medicines: The Role of European Patient Associations. *Pharmaceuticals* 2021;14,117.
19. Dictamen de recomendaciones para el fomento del uso de Biosimilares. Actualización. Disponible en [https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1174/Recomendaci%C3%B3n%20para%20o%20fomento%20da%20Utilizaci%C3%B3n%20de%20BIOSIMILARES,\\_Actualizaci%C3%B3n.pdf](https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1174/Recomendaci%C3%B3n%20para%20o%20fomento%20da%20Utilizaci%C3%B3n%20de%20BIOSIMILARES,_Actualizaci%C3%B3n.pdf).

# 30 años de la Revista OFIL/ILAPHAR. Revisión temática

**ALVAREZ-RISCO A<sup>1</sup>, SCHLOTTKE JA<sup>2</sup>, DEL-AGUILA-ARCENTALES S<sup>3</sup>, DEL HOYO FY<sup>4</sup>, TORLETTI CV<sup>5</sup>, GAGGIOLI RB<sup>2</sup>, GUERRERO CONTRERAS AH<sup>6</sup>, GIMÉNEZ GORETTA PP<sup>7</sup>, HOROPAZKA RN<sup>8</sup>, TITTOTO GR<sup>9</sup>, BLANCO MARRAUI JN<sup>10</sup>**

1 Universidad de Lima. Lima (Perú)

2 Centro Oncológico Integral. San Luis (Argentina)

3 Escuela Nacional de Marina Mercante "Almirante Miguel Grau". Callao (Perú)

4 Ciudad de Mendoza (Argentina)

5 Farmacia Puymalie. Córdoba (Argentina)

6 Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago (Chile)

7 Universidad Nacional del Chaco Austral. Chaco (Argentina)

8 Universidad Nacional de Entre Ríos. Entre Ríos (Argentina)

9 Universidad Juan Agustín Maza. Mendoza (Argentina)

10 Universidad de Cartagena. Cartagena (Colombia)

Fecha de recepción: 15/01/2021 - Fecha de aceptación: 09/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300002>

## RESUMEN

Objetivos: Recopilar y comentar los artículos más relevantes publicados en la Revista OFIL/ILAPHAR durante los 30 años desde creación, comparándolos con las publicaciones actuales, remarcando su importancia y aplicación.

Material y métodos: Se trata de una revisión del total de los artículos disponibles en la página Web [www.revistadelaofil.org](http://www.revistadelaofil.org), tomándose en cuenta los artículos clasificados como editoriales, cartas al editor, originales, revisiones y casos clínicos.

Resultados: Se clasificaron los artículos por temas, sugiriéndose la lectura de algunos artículos por cada tema. Se pudieron encontrar artículos publicados en los inicios de la

revista y que aún siguen siendo vigentes en su contenido y aplicación. Es también significativo el aporte de líderes farmacéuticos de Ibero Latinoamérica quienes dejaron asentados en sus artículos sus experiencias pero principalmente su pasión por la profesión farmacéutica.

Conclusión: La revisión realizada ha servido para poder conocer cómo ha evolucionado la Revista OFIL/ILAPHAR pero también para conocer cuál ha sido la transición de los conocimientos en el mundo farmacéutico en los últimos 30 años. Recomendamos su lectura para conocer nuestra historia científica, la misma que debemos seguir engrosando con rigurosidad.

Palabras clave: **RevistaOFIL/ILAPHAR, OFIL, revisión temática, atención farmacéutica, dispensación, farmacia hospitalaria, farmacia galénica, farmacología, farmacovigilancia, educación farmacéutica.**

## 30 years of the OFIL/ILAPHAR Magazine. Thematic review

### SUMMARY

Objectives: Compile and comment on the most relevant articles published in the OFIL Magazine during the 30 years of its creation, comparing it with current publications, highlighting its importance and application.

Material and methods: This article is a review of all the articles available on the OFIL Journal website [www.revista-](http://www.revista-delaofil.org)

[delaofil.org](http://www.revistadelaofil.org), considering articles classified as editorials, letters to the editor, originals, reviews, and clinical cases.

Results: Articles were classified by topic, suggesting the reading of some articles for each topic. Articles published in the early days of the journal and that are still current in its content and application. The contribution of pharmaceutical leaders from Ibero Latin America is

also significant, who left their experiences but mainly their passion for the pharmaceutical profession in their articles.

Conclusion: The review carried out has served to be able to know how the OFIL Magazine has evolved but also to know what the transition of knowledge has been in the pharmaceutical world in the last 30 years. We recommend reading it to learn about our scientific history, the same one that we must continue to rigorously increase.

Key words: **OFIL Journal/ILAPHAR, thematic review, pharmaceutical care, dispensing, hospital pharmacy, Galenic pharmacy, pharmacology.**

## INTRODUCCIÓN

La primera publicación de la Revista OFIL se da en 1991, teniendo a cargo de dicho acto histórico el artículo publicado por el Dr. Antonio Iñesta titulado *Motor del progreso Farmacéutico en beneficio de la sociedad*<sup>1</sup> así como el artículo publicado por el Dr. Aquiles Arancibia titulado *Reflexiones: Dónde estamos... Hacia dónde vamos*<sup>2</sup>.

Estos artículos siguen teniendo una vigencia increíble más aún en estos tiempos de COVID-19 en donde la afectación de profesionales de la salud<sup>3-5</sup> ha cambiado la dinámica profesional de los farmacéuticos e incluso la difusión de noticias falsas<sup>6</sup> las cuales requiere de un rol protagónico de los farmacéuticos en todo el nivel de salud. Es por tanto, muy pertinente recordar lo planteado por el Dr. Iñesta: Debemos orientar nuestras actividades hacia la sociedad, ya que tal como Vargas<sup>7</sup> y colaboradores lo detallaron hace 30 años, existe una necesidad de mejorar el conocimiento y cumplimiento de los tratamientos farmacológicos.

En esa búsqueda de contribución a las ciencias farmacéuticas la Revista de la OFIL ha publicado diversos artículos de reflexión y motivación profesional que son realmente lecturas recomendadas para los estudiantes de farmacia y farmacéuticos de todas las áreas profesionales. Así, se debe tener presente lo que decía el Dr. Antonio Iñesta: Debemos aprender practicándolo<sup>8</sup>, lo cual nos invoca a la acción para mejorar nuestras competencias relacionadas con los servicios farmacéuticos y, evocando al Dr. Joaquín Ronda, siempre mirando hacia el futuro<sup>9</sup>.

Se puede sugerir los siguientes artículos de reflexión:

Desafíos para la profesión Farmacéutica<sup>10</sup>, Temos que nos fazer conhecer<sup>11</sup>, No hay farmacia sin farmacéutico<sup>12</sup>, El espíritu de la OFIL<sup>13</sup>, Hacia la utopía farmacéutica<sup>14</sup>, Se hace camino al andar<sup>15</sup>, Consulte con su farmacéutico<sup>16</sup>, Enseñar a pescar<sup>17</sup>, Médicos que dispensan y farmacéuticos que prescriben. ¿Un beneficio o un riesgo?<sup>18</sup>, ¿Qué queremos que sea O.F.I.L?<sup>19</sup>, Gracias a OFIL<sup>20</sup>, Renovación en la continuidad<sup>21</sup>, Horizontes de Grandezza<sup>22</sup>, OFIL: Quiénes somos, de dónde venimos, hacia dónde vamos<sup>23</sup>, Cancro hereditario, revisão de conceitos<sup>24</sup>, La revista de la O.F.I.L. debemos hacerla entre todos<sup>25</sup>, Consolidar y hacer avanzar nuestra revista: una tarea de todos<sup>26</sup>, A modo de despedida<sup>27</sup>, La farmacia hospitalaria en España: el Ayer, el Hoy y el Mañana<sup>28</sup>, Farmacomodulación de compuestos naturales<sup>29</sup>, Mi mestizaje farmacéutico<sup>30</sup>, Síndrome de abstinencia farmacéutica<sup>31</sup>, Un rincón de OFIL<sup>32</sup>, Decálogo "volver a empezar" 2010<sup>33</sup>, El alma de la Farmacia<sup>34</sup>, Nuevos medicamentos, muchos; innovadores, muchos menos<sup>35</sup>, "Falso amigo"<sup>36</sup>, Revista de la OFIL, 25 años al servicio de la farmacia ibero-latinoamericana<sup>37</sup>, Más allá del hospital<sup>38</sup>, El futuro es hoy. La esencia del XVII Congreso de la OFIL<sup>39</sup>, La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos dispone ya de un Código Ético corporativo<sup>40</sup>, Barbarismos sanitarios<sup>41</sup>, Errar ya no es solo humano<sup>42</sup>.

Un artículo muy simbólico es aquel que muestra el gran salto que dio la Revista de OFIL para convertirse en ILAPHAR<sup>43</sup>, una versión ágil y dinámica de la revista, la misma que ha servido para su escalamiento en la indexación por parte de SCIELO. Esta es una de las grandes alegrías que han dado los editores de la revista a todos sus lectores en estos 30 años: Hacer crecer la revista y colocarla en sitios cada vez más elevados del mundo académico.

Más recientemente otros artículos han logrado alcanzar gran notoriedad y también se sugiere su lectura detallada:

El ser humano, el único animal que necesita un amo para vivir<sup>44</sup>, ¡Y llegamos al volumen 30 con el esfuerzo de muchos!<sup>45</sup> y Mirando hacia atrás sin ira<sup>46</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la extracción de los datos se dividió el equipo de investigación por años de publicación de los artículos, extrayéndose mediante un formulario Google, en el cual se hizo la carga de datos, consignándose el título, año, número, volumen y páginas. Luego, los datos consignados fueron concatenados en Excel para obtener la referencia completa de cada artículo. Posteriormente, se clasificaron los artículos por temas, recomendándose algunos de modo específico por su trascendencia académico-profesional. Todos estos artículos que promueven el empoderamiento y liderazgo de los farmacéuticos son el punto de partida para realizar una revisión detallada de los artículos de la revista.

## RESULTADOS

Los resultados de la revisión, agrupada por temas, resaltan algunos artículos que son sugeridos para ser tomados en cuenta de modo prioritario para su lectura y aplicación en la enseñanza farmacéutica e investigación científica.

### Acceso a medicamentos<sup>47-62</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Grado y causas de la demanda insatisfecha de medicamentos en los consultorios adosados de especialidades de la región metropolitana<sup>47</sup>
- Aplicación de las técnicas de análisis de decisión a la adquisición de medicamentos en el servicio de farmacia de hospital<sup>48</sup>
- La tasa de adquisición como indicador de calidad en la gestión de medicamentos no incluidos en guía farmacoterapéutica<sup>49</sup>
- Repercusiones clínicas de la escasez de dosis disponibles en las presentaciones farmacéuticas de algunos fármacos<sup>52</sup>
- La experiencia colaborativa en selección de medicamentos del grupo GENESIS de la SEFH al servicio de toda la sociedad<sup>55</sup>
- Necesitamos una vacuna<sup>58</sup>
- Transparencia, equidad y acceso a los medicamentos: a propósito de la pandemia por COVID-19<sup>59</sup>

### Almacenamiento de medicamentos<sup>63-67</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Rotura en la cadena de frío: validez de medicamentos termolábiles<sup>63</sup>
- Transporte ecológico de medicamentos como contribución a los Objetivos de Desarrollo Sostenible: caso Perú<sup>65</sup>
- Aseguramiento de la calidad de la cadena de frío en la distribución farmacéutica<sup>67</sup>

### Atención farmacéutica<sup>68-174</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Perspectivas de la atención farmacéutica en la década de los noventa<sup>69</sup>
- Farmacéuticos coordinadores del Área del medicamento y utilización racional de medicamentos<sup>70</sup>
- Farmacia clínica: contenidos y metodología de un programa de actualización profesional<sup>72</sup>
- Asistencia farmacéutica en la atención especializada. Evolución y tendencias de futuro<sup>74</sup>
- Papel del farmacéutico na assistência ambulatorial a pacientes submetidos a transplantes de medula ossea<sup>77</sup>

- Atención farmacéutica en residencias de ancianos<sup>78</sup>
- Uso de anticonvulsionantes en pacientes epilépticos. Monitorización del tratamiento<sup>82</sup>
- La evolución imparable de la atención farmacéutica en la Farmacia Comunitaria<sup>83</sup>
- Atención farmacéutica a pacientes trasplantados<sup>86</sup>
- Atención farmacéutica y grado de satisfacción del paciente: resultado de dos encuestas<sup>90</sup>
- Intervención farmacéutica en la detección de errores potenciales en prescripción de citostático<sup>94</sup>
- Atención farmacéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca –Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen– EsSalud (Perú)<sup>95</sup>
- Detección de problemas relacionados con los medicamentos del paciente de la unidad de observación del área de Urgencias<sup>103</sup>
- Seguimiento farmacoterapéutico y el impacto de internet en los pacientes<sup>104</sup>
- Atención farmacéutica hospitalaria... ¿y después qué?<sup>106</sup>
- Percepción de los pacientes sobre la indicación farmacéutica, los farmacéuticos y las farmacias comunitarias en siete farmacias aleatorizadas en Sevilla capital<sup>109</sup>
- Consejería farmacéutica: una experiencia en pacientes con Síndrome Coronario Agudo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins<sup>110</sup>
- Evaluación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con enfermedad renal<sup>118</sup>
- Seguimiento farmacoterapéutico a niños indígenas mexicanos con parasitosis<sup>120</sup>
- Factores determinantes de la no adherencia al tratamiento farmacológico<sup>123</sup>
- Campaña de Atención Farmacéutica como estrategia de difusión en los medios de comunicación<sup>127</sup>
- Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales<sup>130</sup>
- Atención farmacéutica, ecofarmacovigilancia y su aporte en la creación de ciudades sostenibles<sup>133</sup>
- Efecto de los mensajes cortos de texto sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH positivos<sup>135</sup>
- Intervenção farmacêutica na reconciliação terapêutica em doentes como diabetes mellitus<sup>141</sup>
- Intervención farmacéutica en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal con tacrolimus 0,03% colirio en paciente pediátrico, a propósito de un caso<sup>142</sup>
- Atención farmacéutica al paciente crítico como ejemplo de integración en equipo multidisciplinario: a propósito de un caso<sup>147</sup>
- Seguimiento farmacoterapéutico online de pacientes externos. Aplicación para móviles: experiencia a meses<sup>148</sup>
- Publicidad en Internet de propiedades anti-cáncer: caso del Noni (*Morinda citrifolia*) y Graviola (*Annona muricata*)<sup>149</sup>
- Implementación de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia para leishmaniasis cutánea en un centro de salud rural peruano<sup>150</sup>
- Humanizando la atención farmacéutica desde la Farmacia Hospitalaria<sup>155</sup>
- Diseño de una herramienta para la evaluación del riesgo farmacoterapéutico en los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario La Samaritana<sup>161</sup>
- Adequações posológicas - os riscos de seu uso à segurança do paciente<sup>164</sup>
- Factors of the development of pharmaceutical care in community pharmacies in Buenos Aires, Argentina, through

the model of partial least squares structural equation modeling (PLS-SEM)<sup>165</sup>

- Evaluación de la atención farmacéutica y del envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica: proyecto TICAFAN<sup>166</sup>
- Factores de riesgo de no adherencia al tratamiento en pacientes mayores de un núcleo rural<sup>167</sup>
- Pharmaceutical care to patients in a smoking cessation group at a Brazilian teaching hospital<sup>170</sup>
- Teletrabajo y atención farmacéutica telemática desde la farmacia hospitalaria: ¿hasta dónde podemos llegar?<sup>171</sup>
- Apertura de una Unidad de Atención Farmacéutica a pacientes externos durante la pandemia COVID-19<sup>173</sup>

#### **Automedicación**<sup>175-182</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Características de la automedicación y utilización de plantas medicinales en tres barrios de la ciudad de León, Nicaragua<sup>175</sup>
- Consideraciones sobre el riesgo potencial en pacientes que se automedican antiácidos<sup>179</sup>
- Uso de medicamentos prescritos y retraso de la consulta médica por automedicación, en los pacientes adultos mayores<sup>181</sup>
- Documentando intervenções farmacêuticas e problemas relacionados ao uso dos medicamentos numa farmácia comunitária<sup>182</sup>

#### **Bioquímica**<sup>183-193</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Proyección patológica y clínica de los radicales libres<sup>183</sup>
- Soluciones para conservación de órganos: Principios básicos<sup>187</sup>
- Estabilidad fisicoquímica de una mezcla analgésica intravenosa de paracetamol-tramadol<sup>191</sup>
- Análisis de los factores que influyen en la respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis en enfermedad renal crónica<sup>193</sup>

#### **Biodisponibilidad**<sup>194-201</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Biodisponibilidad rectal del valproato sódico en conejos: influencia del polietilenglicol 1500 y aerosol R972<sup>194</sup>
- Uso de niveles salivales en estudios de biodisponibilidad<sup>195</sup>
- Evaluación del perfil de disolución de tabletas de ranitidina 150 mg disponible en el mercado brasileño<sup>199</sup>
- Pronóstico de la bioequivalencia de medicamentos de liberación retardada de omeprazol mediante estudios de disolución in vitro<sup>200</sup>
- Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in vivo o disolución in vitro?<sup>201</sup>

#### **Centro de Información de Medicamentos**<sup>202-208</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- CIMF: cuatro años de actividades en Argentina<sup>202</sup>
- Logros del Servicio de Información de Medicamentos en Cuba<sup>205</sup>
- Evaluación del funcionamiento del primer Centro de Información de Medicamentos en México<sup>206</sup>
- Implementación y estructuración de un Centro de Información de Medicamentos<sup>207</sup>
- Centro Brasileiro de Informação sobre medicamentos (CEBRIM): caracterização do serviço e estudo da opinião dos usuários<sup>208</sup>

**Cumplimiento de recetas médicas<sup>209-216</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Control de calidad de la cumplimentación las órdenes médicas<sup>209</sup>
- Cumplimentación del régimen terapéutico: utilidad de un sistema informatizado de prescripción repetida de fármacos<sup>210</sup>
- Estudio de cumplimiento de tratamientos en pacientes psiquiátricos con psicofármacos orales<sup>211</sup>
- Grado de cumplimiento del tratamiento con zidovudina de pacientes no ingresados<sup>213</sup>
- Uso eficiente de medicamentos para la rinitis alérgica en Atención Primaria<sup>216</sup>

**Dosis unitaria<sup>217-247</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Distribución de medicamentos en dosis unitaria mediante un sistema informático integral. Aplicación a la utilización de cefotaxima<sup>217</sup>
- Implantación y desarrollo de un programa de mejora de calidad: análisis del proceso en el Área de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias<sup>218</sup>
- Evaluación de la calidad de un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias<sup>220</sup>
- Avaliação da redução do consumo de medicamentos e seu impacto econômico, com a Organização de um Serviço de Farmácia Hospitalar e Implantação de Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária<sup>223</sup>
- Evaluación de la calidad de un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias<sup>228</sup>
- Evaluación del Sistema Dosis Unitaria en el Hospital Universitario de Caracas<sup>231</sup>
- Intervención Farmacéutica a través del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria<sup>232</sup>
- Alerta sobre terminología farmacéutica: Dosis Unitarias<sup>233</sup>
- Acciones de mejora en los procesos de almacenamiento y dispensación de medicamentos en un Servicio de Farmacia Hospitalaria<sup>240</sup>
- Análisis modal de fallos y sus efectos aplicado al sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias<sup>243</sup>
- Ahorro obtenido con la implantación del Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitaria (SDMDU) en hospitales e institutos especializados de Lima (Perú)<sup>246</sup>

**Dispensación<sup>248-263</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Dispensación de medicamentos en Instituciones Sanitarias extrahospitalarias<sup>248</sup>
- Dispensación de medicamentos: estudio de cargas de trabajo<sup>252</sup>
- Errores de dispensación en una unidad neonatal<sup>255</sup>
- Seguimiento de los errores de dispensación de una unidad neonatal con stock en planta<sup>256</sup>
- La farmacia hospitalaria en Uruguay. Desde la entrega de medicamentos a la dispensación farmacéutica<sup>257</sup>
- Preparación y dispensación de kits post agresión sexual desde el Servicio de Farmacia<sup>258</sup>
- Encuesta de conocimientos y prácticas de la población relacionados al uso responsable de antibióticos<sup>263</sup>

**Dispositivos médicos<sup>264-271</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Sorción de medicamentos a materiales plásticos<sup>264</sup>
- Suturas absorbibles sintéticas: control de calidad<sup>266</sup>

**Educación farmacéutica<sup>272-290</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Actitud de los estudiantes de farmacia frente al tabaquismo<sup>273</sup>
- Acerca de la enseñanza de la Farmacia en Cuba<sup>275</sup>
- Prácticas tuteladas farmacéuticas: modalidad, participación, contenido y evaluación<sup>276</sup>
- La aplicación de la investigación social en el estudio de la educación y la práctica farmacéutica en Brasil y España<sup>278</sup>
- Educación farmacéutica: hacia la enseñanza y el aprendizaje focalizado en el paciente<sup>289</sup>
- Formación Grado en Farmacia: análisis de preferencias profesionales y percepciones formativas<sup>290</sup>

**Ensayos clínicos<sup>291-294</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Evolución de los ensayos clínicos en un hospital general<sup>291</sup>
- Evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un servicio de Farmacia durante los años 2002-2006<sup>293</sup>
- Análisis modal de fallos y efectos aplicado al área de ensayos clínicos<sup>294</sup>

**Educación sanitaria<sup>295-312</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Educación sanitaria. Experiencia en el Área de Salud<sup>295</sup>
- Evaluación de un programa educativo en pacientes broncopulmonares y diabéticos<sup>299</sup>
- Evaluación de las necesidades de educación sobre medicamentos en los padres de familia<sup>304</sup>
- Conocimiento de los factores relacionados con la gastritis en pacientes ambulatorios de la sierra de Perú<sup>307</sup>
- Uso racional de los medicamentos en Cuba desde 1959<sup>310</sup>
- Valoración de la información que poseen padres de pacientes pediátricos internados en cuanto a la utilización de medicación en aerosol<sup>312</sup>

**Errores de medicación<sup>313-324</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Errores de medicación inducidos por preparados intravenosos de aspecto semejante<sup>313</sup>
- Desenvolvimento de um sistema de registro e analise de erros de medicação num hospital português<sup>314</sup>
- Puntos de control para la prevención de errores de medicación citostática<sup>317</sup>

**Estabilidad de medicamentos<sup>325-338</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Estabilidad a temperatura ambiente de medicamentos de conservación en frigorífico<sup>325</sup>
- Tiempo de validez de medicamentos termolábiles a temperatura ambiente<sup>326</sup>
- Aspectos metodológicos en el estudio de estabilidad de medicamentos<sup>328</sup>
- Revisión de la estabilidad de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente<sup>333</sup>
- Recomendaciones para garantizar la estabilidad de medicamentos fotosensibles<sup>336</sup>

**Estudio de utilización de medicamentos<sup>339-402</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Estudio de utilización de medicamentos: análisis de gasto y consumo de medicamentos, mediante la clasificación ABC, y su aplicación en la gestión de stocks<sup>339</sup>

- Utilización de analgésicos, antiinflamatorios, antiácidos y antagonistas H<sub>2</sub><sup>342</sup>
- Uso de los antihipertensivos en los sectores público y privado de México<sup>345</sup>
- Análisis de la utilización de antiinfecciosos expresado en DDD/100 estancia-día en el hospital general penitenciario<sup>347</sup>
- La medicación de los pensionistas: los medicamentos que no se consumen<sup>349</sup>
- Estudio de utilización de antibióticos en un Hospital Pediatrónico mexicano<sup>355</sup>
- Utilização clínica dos radiofármacos<sup>359</sup>
- Perfil de utilização de antimicrobianos de reserva terapêutica em um hospital privado de Brasil<sup>364</sup>
- Consumo de medicamentos de uso compasivo en un hospital general<sup>368</sup>
- Estudio de la utilización de fármacos antipsicóticos en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla<sup>372</sup>
- Análisis del consumo de albúmina en un hospital público de la provincia de Salta (Argentina)<sup>380</sup>
- Estudio de utilización de antibióticos a partir de las ventas en droguerías en una comuna de Santiago de Cali (Colombia)<sup>382</sup>
- Descripción del consumo de medicamentos herbolarios en la Farmacia Principal Municipal Santiago de Cuba<sup>383</sup>
- Análisis del uso de anticuerpos monoclonales en cáncer colorrectal metastásico<sup>387</sup>
- Estudio comparativo de la efectividad de adalimumab e infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn<sup>391</sup>
- Utilización de fármacos biológicos en artritis reumatoide: monoterapia y terapia combinada<sup>397</sup>
- Rastreabilidad de medicamentos hemoderivados. Legislação e procedimentos<sup>399</sup>
- Análisis de la utilización de medicamentos biosimilares<sup>402</sup>

#### Farmacovigilancia<sup>403-413</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Farmacovigilancia en Atención Primaria: experiencia en un Centro de Salud<sup>403</sup>
- Acenocumarol de 1mg: un ejemplo de farmacovigilancia galénica<sup>404</sup>
- Farmacovigilancia intensiva: Detección de anemia hemolítica inducida por cefalosporinas<sup>407</sup>
- La Farmacovigilancia en la Unión Europea: ¿algo está cambiando?<sup>409</sup>
- Retos en la farmacovigilancia del siglo XXI, camino del 2030<sup>412</sup>
- Denosumab y fracturas vertebrales asociadas: importancia de la farmacovigilancia y la información al paciente<sup>413</sup>

#### Farmacoeconomía<sup>414-440</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Farmacoeconomía: estudio de la eficacia en profilaxis antibiótica en cirugía. Análisis de Costes<sup>414</sup>
- Estudios coste-efectividad de un colirio de mitomicin C frente a uno de tiotepa para la prevención de recidivas tras la extirpación del pterigión<sup>416</sup>
- Bajada de precios máximos: Estimación del impacto sobre el gasto en recetas en un distrito sanitario<sup>420</sup>
- Reducción del gasto en cáncer disminuyendo el desperdicio en drogas<sup>423</sup>
- Estimación del coste real de las terapias anti-TNF en enfermedades reumáticas<sup>426</sup>
- Metaanálisis en red y análisis de minimización de costes

del uso de heparinas de bajo peso molecular en cirugía ortopédica<sup>430</sup>

- Utilización, eficacia y seguridad de fidaxomicina en el tratamiento de la diarrea asociada a Clostridium difficile<sup>436</sup>
- Análisis del impacto económico, de consumo y de calidad en el uso de los medicamentos, tras la implantación de la prescripción electrónica y de un sistema automatizado de dispensación<sup>439</sup>
- Clopidogrel genérico. ¿Peores resultados y mayores costes sanitarios? Los datos no dicen eso<sup>440</sup>

#### Farmacia comunitaria<sup>441-448</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Autoevaluación social, económica y profesional del Farmacéutico comunitario<sup>441</sup>
- Farmacéuticos de Atención Primaria: un nuevo reto<sup>442</sup>
- Exploración de la disponibilidad de los servicios farmacéuticos comunitarios cubanos<sup>444</sup>
- Sostenibilidad en salud en las farmacias comunitarias<sup>447</sup>

#### Farmacocinética<sup>449-495</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Estudio de la relación nivel plasmático-dosis para el fenobarbital oral en pacientes psiquiátricos adultos<sup>449</sup>
- Evaluación de la exactitud de métodos predictivos en farmacocinética clínica<sup>450</sup>
- Variabilidad interindividual en farmacocinética<sup>451</sup>
- Evaluación médica del informe farmacocinético-clínico para pacientes pediátricos ambulatorios<sup>456</sup>
- Pasaje de drogas a través de la barrera hematoencefálica<sup>457</sup>
- Farmacocinética aplicada: conceptos básicos<sup>460</sup>
- Farmacocinética aplicada: teofilina<sup>462</sup>
- Farmacocinética aplicada: aminoglucósidos<sup>463</sup>
- Farmacocinética aplicada: fenitoína<sup>464</sup>
- Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de pacientes con trasplante<sup>468</sup>
- Farmacia clínica, farmacocinética y administración de medicamentos<sup>469</sup>
- Aplicación de un programa de simulación de modelos de farmacocinética básica aplicada a nivel de pregrado<sup>472</sup>
- Farmacocinética Clínica: a experiência Portuguesa<sup>474</sup>
- Desarrollo y nuevas tendencias en farmacocinética clínica<sup>475</sup>
- Estudio básico para la instauración de una unidad de farmacocinética clínica<sup>482</sup>
- Determinación de doxorubicina, epirubicina y daunorubicina en plasma humano mediante HPLC<sup>487</sup>
- High-doses of methotrexate in osteosarcoma. Does it adjust to a real body surface area?<sup>491</sup>
- Sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas: monitorización farmacocinética integrada en la historia clínica electrónica<sup>494</sup>

#### Farmacia galénica<sup>496-514</sup>

Entre los artículos más recomendados están:

- Formulación de un gel hidroalcohólico de 17-betaestradiol. Estudio de estabilidad<sup>496</sup>
- Evaluación de la utilización de extracto de propóleo en preparaciones antisolares<sup>498</sup>
- Formulaciones tópicas de anestésicos locales: crema Emla<sup>500</sup>
- Formulaciones tópicas de anestésicos locales (II): solución TAC<sup>501</sup>

- Elaboración de fórmulas magistrales en una farmacia comunitaria: memoria anual<sup>503</sup>
- Guía Metodológica de adecuación de las áreas de farmacotecnia a la nueva legislación sobre formulación en los servicios de farmacia hospitalaria en España<sup>505</sup>
- Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría<sup>506</sup>
- Formulación magistral en el tratamiento personalizado de algunas patologías frecuentes en geriatría<sup>507</sup>
- Seguridad del paciente y farmacotecnia hospitalaria<sup>509</sup>
- Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales<sup>513</sup>

#### **Farmacia hospitalaria<sup>515-549</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Creación de una unidad funcional de farmacia en un Hospital del Insalud, centro de referencia de la Atención Especializada de un Área de Salud<sup>515</sup>
- Seguimiento y control del stock fijo de medicamentos en botiquines de planta<sup>518</sup>
- Evolución de las actividades del Servicio de Farmacia de un hospital de 1.400 camas<sup>519</sup>
- Implementación y evaluación de las Farmacias Periféricas en los servicios de urgencia de la región metropolitana<sup>522</sup>
- Farmacia Hospitalaria e o futuro<sup>524</sup>
- El servicio de farmacia hospitalaria como empresa de servicios<sup>525</sup>
- Memoria de un servicio farmacéutico de hospital: algo más que números<sup>528</sup>
- Modelo de Gestión de la Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador en la red asistencial<sup>530</sup>
- Nuevos retos en la farmacia hospitalaria española<sup>531</sup>
- Farmacia hospitalaria 2.0: quedarse fuera no es una opción<sup>532</sup>
- Farmacia Hospitalaria, ampliando horizontes<sup>534</sup>
- Benchmarking en gestión sanitaria. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria de España en comparación con Reino Unido<sup>535</sup>
- Nuevos desafíos: el rol del farmacéutico hospitalario frente al cambio climático<sup>538</sup>
- Una Guía para lograr un Servicio de Farmacia Hospitalaria más humanizado<sup>541</sup>
- Evaluación del servicio de entrega de medicación a domicilio desde la Farmacia Hospitalaria durante la pandemia COVID-19<sup>546</sup>
- Hacia una Farmacia Hospitalaria Digital<sup>548</sup>
- El farmacéutico hospitalario en tiempos de COVID-19<sup>549</sup>

#### **Genéricos<sup>550-551</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Hacia una cultura de genéricos<sup>550</sup>
- El genérico: oportunidades y barreras<sup>551</sup>

#### **Gestión quirúrgica<sup>552-561</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Establecimiento de un protocolo de profilaxis quirúrgica antimicrobiana en el Hospital San Juan de Dios de Valencia<sup>552</sup>
- O uso de antibióticos num serviço de cirugía<sup>556</sup>
- Uso profiláctico de antibióticos en el Servicio de Cirugía de un Hospital General en el Perú<sup>558</sup>
- Características clínico-epidemiológicas de un brote de Klebsiella pneumoniae Oxa48 en una UCI médica-quirúrgica. Una experiencia para reflexionar<sup>561</sup>

#### **Factores alimentarios<sup>562-567</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Salud y seguridad alimentaria<sup>562</sup>
- Influencia de los factores nutricionales y medioambientales sobre el cáncer colorrectal<sup>563</sup>
- Nutracéuticos<sup>564</sup>

#### **Informatización<sup>568-581</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Detección de factores condicionantes de la informatización del modelo oficial de recetas<sup>568</sup>
- Tecnología facsimil en el Servicio de Farmacia<sup>569</sup>
- Uso de un programa computacional como apoyo en la administración de teofilina<sup>572</sup>
- Detección mediante un sistema computacional de las interacciones medicamentosas de las prescripciones emitidas en el consultorio adosado de especialidades (CAE) del Hospital San José<sup>573</sup>
- A automatização: um novo rumo na farmácia hospitalar<sup>577</sup>
- ¿Puede la informatización evitar errores de medicación? Análisis de los errores potenciales en prescripciones al alta<sup>581</sup>

#### **Interacciones<sup>582-600</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- El alcohol etílico. Problemas en su consumo: interacciones con fármacos. Utilidad terapéutica: medicamento y excipiente<sup>582</sup>
- Las interacciones como causa de producción de efectos adversos en pacientes tratados con antibióticos<sup>586</sup>
- Interacciones farmacológicas en los Servicios de medicina Interna y Geriatría<sup>588</sup>
- Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH<sup>593</sup>
- Interações medicamentosas em doentes crónicos, diabéticos e com dislipidémia<sup>599</sup>

#### **Legislación<sup>601-616</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Normativa nacional y comunitaria que afecta al procedimiento de Registro de las especialidades farmacéuticas<sup>601</sup>
- El Tratado de Libre Comercio entre México, EE.UU. y Canadá: sector farmacéutico<sup>606</sup>
- Implantación de un procedimiento normalizado de trabajo para la conciliación farmacoterapéutica al ingreso en pacientes geriátricos<sup>613</sup>
- Procedimiento normalizado de trabajo para incluir/excluir/cambiar productos sanitarios en el hospital<sup>616</sup>

#### **Nutrición parenteral<sup>617-636</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Nutrición parenteral en la infancia<sup>617</sup>
- Estudio sobre utilización de la nutrición parenteral total en adultos de una ciudad sanitaria y coste que origina<sup>618</sup>
- Seguimiento y control de los neonatos en nutrición parenteral<sup>621</sup>
- Nutrición parenteral en neonatología<sup>622</sup>
- Reconstitución de citostáticos. Nutrición parenteral<sup>624</sup>
- Soporte nutricional no doente oncológico<sup>626</sup>
- Cuantificación de partículas de vidrio en mezclas de nutrición parenteral<sup>627</sup>
- Actualmente devemos modificar as fórmulas de micronutrientes para nutrição parentérica?<sup>628</sup>
- Algunos factores asociados a la estabilidad de la nutrición parenteral en pacientes pediátricos<sup>631</sup>

- Reducing frequency in respiratory infections in glycogen storage disease Ib with a nutritional supplement. Case report<sup>634</sup>
- Abordaje nutricional en pacientes críticos diagnosticados de neumonía por COVID-19<sup>636</sup>

### **Prevención de salud<sup>637-656</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Prevención de la neumonía nosocomial en pacientes sometidos a ventilación mecánica<sup>637</sup>
- Rastreo de diabetes mellitus en farmacias portuguesas<sup>638</sup>
- Vacunación hepatitis B en personal sanitario<sup>639</sup>
- Estudio crítico de dietas vegetarianas<sup>640</sup>
- Transmissão vertical do VIH<sup>646</sup>
- Consulta do viajante e vacinação<sup>649</sup>
- El paciente experto y las TIC: conocimientos, habilidades y necesidades<sup>651</sup>
- Influencia de la promoción y publicidad en el uso racional de medicamentos<sup>653</sup>
- Policies and practices on pharmacy-delivered vaccination: a survey study conducted in six Latin American countries<sup>654</sup>

### **Prescripción<sup>657-705</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Racionalización en el uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación en un servicio de medicina interna<sup>657</sup>
- Estudio de prescripción farmacéutica en un Centro de Atención Primaria. Indicadores socioeconómicos y sanitarios<sup>659</sup>
- Evaluación de la calidad de cumplimentación de las órdenes médicas de pacientes externos<sup>666</sup>
- Estudio de garantía de calidad de un sistema de prescripción y dispensación de antimicrobianos de uso restringido<sup>669</sup>
- Manual para la correcta redacción de la prescripción médica<sup>674</sup>
- Prescripción profiláctica de antibióticos en cirugía<sup>676</sup>
- Evaluación de un programa para la prevención de errores de prescripción y de transcripción en un hospital terciario<sup>679</sup>
- Herramienta para el estudio de la prescripción inducida en Atención Primaria<sup>680</sup>
- Errores potenciales en prescripción de citostáticos parenterales: validación farmacéutica<sup>682</sup>
- Análisis de la prescripción al alta en pacientes hospitalizados: impacto clínico y económico<sup>687</sup>
- Uso racional de antibióticos en Atención Primaria: Impacto de la introducción de indicadores de calidad de prescripción<sup>688</sup>
- Aportaciones de un equipo multidisciplinar a la prescripción antibiótica del área<sup>692</sup>
- Detección de prescripción inapropiada de fármacos en pacientes mayores institucionalizados atendidos en el servicio de urgencias<sup>696</sup>
- Avaliação do método de prescrição e dispensação de medicamentos realizados em uma unidade básica de saúde da cidade de araras, segundo a concepção do usuário<sup>699</sup>
- Desafíos en la gestión de una base de datos para la prescripción electrónica asistida<sup>701</sup>
- Analysis of potentially inappropriate medications prescribed to older patients in a hospital setting<sup>704</sup>

### **Productos sanitarios<sup>706-708</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Productos sanitarios<sup>706</sup>
- Aplicaciones móviles en el ámbito de la salud ¿son productos sanitarios?<sup>707</sup>
- ¿Es necesario que los productos sanitarios incluyan en su etiquetado el contenido en látex?<sup>708</sup>

### **Preparaciones estériles<sup>709-732</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Elaboración de una base de datos de antibióticos prediluidos<sup>709</sup>
- Diseño de un área de preparación de formulaciones estériles<sup>711</sup>
- Aplicación del análisis de decisión a las mezclas intravenosas normalizadas<sup>713</sup>
- Revisão dos métodos de administração de antimicrobianos por via parenteral em um hospital universitário<sup>716</sup>
- Guía de administración de anti-infecciosos por vía parentérica<sup>719</sup>
- Hierro intravenoso: otras consideraciones sobre su utilización<sup>724</sup>
- Implantación de un protocolo de utilización de potasio intravenoso<sup>726</sup>
- Actualización de un protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos<sup>732</sup>

### **Reacciones adversas a medicamentos<sup>733-812</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Estudio de la trombopenia asociada al tratamiento con sulfonilureas<sup>733</sup>
- Evaluación del efecto genotóxico en extractos fluidos de Plantago lanceolata L. (Llantén menor) y Matricaria recutita L. (Manzanilla)<sup>737</sup>
- Hipersensibilidad à penicilinas<sup>739</sup>
- Fotosensibilidad asociada a medicamentos: una reacción adversa frecuente y poco conocida<sup>742</sup>
- Cultura sobre Seguridad del Paciente percibida por el personal sanitario: estudio piloto<sup>748</sup>
- Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes monitorizados en tratamiento con vancomicina<sup>749</sup>
- Riesgo hemorrágico asociado a los nuevos anticoagulantes orales<sup>757</sup>
- Actuaciones de seguridad en el uso del medicamento al inicio de atención especializada al paciente pediátrico<sup>760</sup>
- Toxicidad por interacción entre inhibidores de la proteasa y carbamazepina<sup>765</sup>
- Toxicidad de los dobletes de platino en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado<sup>776</sup>
- Influencia de los medicamentos oncológicos en la capacidad de conducción<sup>778</sup>
- Medicamentos trazadores como sistema de detección eficiente de eventos adversos medicamentosos desde el Servicio de Farmacia Hospitalario<sup>780</sup>
- Evaluación del riesgo de ictus en pacientes ancianos institucionalizados con fibrilación auricular<sup>788</sup>
- Complejidad en la monitorización y manejo de interacciones y toxicidades por ciclosporina A en anemia aplásica<sup>792</sup>
- Reacción adversa causada por fármacos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea<sup>797</sup>
- Análisis y mejora de la preparación y manipulación de medicamentos peligrosos orales en un Servicio de Farmacia Hospitalaria<sup>802</sup>
- Desenvolvimento de uma ferramenta para avaliação do desempenho de fornecedores de medicamentos na divisão de farmácia de um hospital universitário brasileiro<sup>806</sup>
- Posible rotura tendinosa espontánea relacionada con el uso de atorvastatina<sup>810</sup>
- Alteración cardíaca en profesional sanitario con SARS-CoV2 tratado con hidroxicloroquina<sup>812</sup>

### **Realidad de la farmacia<sup>813-853</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Aspectos que conforman la realidad de la Farmacia en Perú<sup>813</sup>
- La integración regional: una herramienta para la búsqueda del nuevo rol del farmacéutico en América Latina y el Caribe<sup>815</sup>
- Panorama actual de la actividad del farmacéutico cubano en el Programa Nacional de Medicamentos<sup>819</sup>
- El farmacéutico como promotor de salud pública en países con economías en transición<sup>820</sup>
- La profesión farmacéutica en la era del conocimiento<sup>825</sup>
- La farmacia en Guatemala. Situación actual y posibilidades de desarrollo futuro<sup>826</sup>
- El rol del profesional farmacéutico en la oncología y la prevención del cáncer de ovario. Revisión sistemática de la literatura científica<sup>829</sup>
- La farmacia comunitaria y el reto de la interdisciplinariedad<sup>831</sup>
- Farmacia en el siglo de la integración laboral con máquinas inteligentes<sup>837</sup>
- La necesidad de poseer un Código de Ética actualizado para el farmacéutico del siglo XXI<sup>839</sup>
- Lo que la COVID-19 se llevó... y algunas cosas que también debió llevarse<sup>840</sup>
- Homenaje a los farmacéuticos en la pandemia COVID-19<sup>841</sup>
- La otra pandemia<sup>842</sup>
- Los Comités de Ética Asistencial y los Comités de Ética de la Investigación en España: organización, regulación y funciones<sup>843</sup>
- Nuevos retos adaptativos de la Farmacia: inteligencia artificial, teletrabajo y medio ambiente<sup>848</sup>
- ¿Cuántos créditos te convalidan por ser influencer?<sup>851</sup>
- El comienzo de la OFIL o un sueño hecho realidad<sup>852</sup>

#### **Tratamiento farmacológico<sup>854-1060</sup>**

Entre los artículos más recomendados están:

- Aspectos prácticos en el manejo del temblor<sup>854</sup>
- Nuevos aspectos farmacológicos de los bloqueantes de los canales de calcio<sup>857</sup>
- Importancia de la participación del paciente oncológico en su tratamiento antihemético<sup>864</sup>
- Actualización del tratamiento antiviral en la infancia<sup>869</sup>
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva<sup>870</sup>
- La hidralazina: 50 años de investigación farmacológica<sup>876</sup>
- Medicamentos de uso compasivo: cambios en el perfil e impacto asistencial y económico<sup>885</sup>
- Distribución intrahospitalaria de medicamentos: definición, análisis y evaluación de sus indicadores de calidad<sup>889</sup>
- Medicamentos de uso compasivo: análisis de su evolución en un hospital general<sup>890</sup>
- Importancia de la determinación de la sensibilidad microbiana en la elección del tratamiento antibacteriano y su influencia en el uso racional de antibióticos<sup>896</sup>
- Inmunoglobulinas intravenosas: estudio de utilización basado en los grados de evidencia científica<sup>899</sup>
- Uso de combinaciones medicamentosas interactuantes en el infarto agudo de miocardio<sup>908</sup>
- Evolución de los medicamentos de uso compasivo en pediatría<sup>915</sup>
- Radiofármacos en farmacia hospitalaria<sup>916</sup>
- Medicamentos huérfanos: un gran avance asistencial<sup>923</sup>
- Veiga JMP. Raioinmunoterapia por radionúclidos<sup>939</sup>

- Impacto de la clínica del estrés en la comunidad: Experiencias de tres años de trabajo<sup>945</sup>
- Reología: nociones teórico-prácticas básicas<sup>956</sup>
- Revisión de evidencias sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del acné<sup>961</sup>
- El farmacéutico ante el reto de los medicamentos biotecnológicos<sup>964</sup>
- A propósito de un palé de Tamiflu<sup>973</sup>
- Las nuevas tecnologías y el futuro de la farmacia oncológica<sup>979</sup>
- Reactivación del virus de la hepatitis B en paciente en tratamiento quimioterápico con cisplatino y pemetrexed<sup>985</sup>
- El tratamiento de la enfermedad hepática crónica por virus C en abril de 2015<sup>986</sup>
- Plantas medicinales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: una revisión<sup>992</sup>
- Farmacoterapia en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras comorbilidades<sup>1003</sup>
- Experiencia en el uso de canakinumab en el Síndrome de Activación Macrofágica: a propósito de un caso<sup>1004</sup>
- Vitamina K: ¿Cuánta más, mejor?<sup>1007</sup>
- Magnesio en los medicamentos. ¿Es necesaria su inclusión en la lista de excipientes de declaración obligatoria?<sup>1013</sup>
- Control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: la constancia puede tener su recompensa<sup>1015</sup>
- Consumo de antimicrobianos con consideraciones especiales de uso en los establecimientos de salud del Perú<sup>1016</sup>
- Fármacos opioides durante el perioperatorio: las dos caras de una misma moneda<sup>1020</sup>
- Fungal keratitis by Fusarium solani treated with natamycin<sup>1029</sup>
- Nuevos medicamentos, excelentes oportunidades<sup>1035</sup>
- Resultados en calidad de vida comunicados por pacientes en tratamiento antirretroviral<sup>1051</sup>
- Analgésicos opioides disponibles em Portugal aprovados para dor crónica<sup>1060</sup>

#### **DISCUSIÓN**

Se han podido reconocer 1.060 artículos a lo largo de 30 años que han permitido mostrar los resultados de investigación de diversos autores de Ibero Latinoamérica, en diversas áreas de la profesión farmacéutica.

Asimismo, cabe señalar que este artículo recopilatorio ha nacido con el profundo interés de tener en cuenta mucha de la información que en algún momento había sido publicada pero que no fue revisada nunca más y que ahora mediante este esfuerzo de los autores desea poner en consideración de los lectores para que vean como muchos temas de actualidad científica han sido descritos anteriormente en la revista, siguen siendo vigentes y deben ser tomados como referencia bibliográfica para nuevas investigaciones. Resulta satisfactorio saber que la profesión farmacéutica ha sido capaz de generar a lo largo de estos 30 años diversas investigaciones que han servido para mejorar la práctica profesional y, además, ver como incluso ante la actual situación del COVID-19, se fueron generando investigaciones y publicaciones que han servido, sirven y servirán para el mejor desempeño del cuidado de los pacientes.

Se espera que en los próximos años la revista siga logrando ese ascenso académico que se merece y que los investigadores de pregrado y posgrado, cuando piensen en publicar investigaciones del ámbito farmacéutico, tengan esta revista como su primera opción, debido a su amplia lectura en Ibero Latinoamérica.

## CONCLUSIÓN

Los artículos publicados en la revista en 30 años han cubierto distintos temas y han permitido difundir los hallazgos de investigación que son fundamentales para el desarrollo de la profesión farmacéutica. Actualmente, que la revista se difunde cada vez más, se confía que tendrá muchos más autores y lectores en el mundo.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Iñesta A. Motor del progreso Farmacéutico en beneficio de la sociedad. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;1:1.
2. Arancibia, A. Reflexiones: Dónde estamos... Hacia dónde vamos. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;2:70-78.
3. Yáñez JA, Jahanshahi AA, Alvarez-Risco A, Li J, Zhang SX. Anxiety, distress, and turnover intention of healthcare workers in Peru by their distance to the epicenter during the COVID-19 crisis. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(4):1614-1620. doi:10.4269/ajtmh.20-0800.
4. Chen X, Zhang SX, Jahanshahi AA, Alvarez-Risco A, Dai H, et al. Belief in a COVID-19 Conspiracy Theory as a Predictor of Mental Health and Well-Being of Health Care Workers in Ecuador: Cross-Sectional Survey Study. JMIR Public Health Surveill. 2020. 6: e20737. https://doi.org/10.2196/20737 PMID: 32658859.
5. Zhang SX, Sun S, Jahanshahi AA, et al. Developing and testing a measure of COVID-19 organizational support of healthcare workers-results from Peru, Ecuador, and Bolivia. Psychiatry Res. 2020;291:113174.
6. Alvarez-Risco A, Mejia CR, Delgado-Zegarra J, et al.: The Peru approach against the COVID-19 infodemic: insights and strategies. Am J Trop Med Hyg. 2020, 103:583-586.
7. Vargas, M; Domecq y Maureira, C. Análisis del grado de cumplimiento y de conocimiento del tratamiento entre los pacientes ingresados en un Servicio de Medicina. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;1:2-10.
8. Iñesta A. Aprender practicándolo. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;3:155.
9. Ronda Beltrán J. Mirando hacia el futuro. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;4:217.
10. Domecq Jeldres C. Desafíos para la profesión Farmacéutica. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;5:263.
11. Soares M<sup>a</sup> A. Temos que nos fazer conhecer (Portugal). Rev. O.F.I.L. 1991, 1;6:315-316.
12. Iñesta A. No hay farmacia sin farmacéutico. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;6:361-362
13. Herreros de Tejada A. El espíritu de la O.F.I.L. Rev. O.F.I.L. 1992, 3;6:355.
14. Ronda-Beltrán J. Hacia la utopía farmacéutica. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;3:127.
15. González de la Riva JM. Se hace camino al andar. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;3:109.
16. Palomo P. Consulte con su farmacéutico. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;4:167.
17. González de la Riva JM. Enseñar a pescar. Rev. O.F.I.L. 1996 ,6;2:65.
18. López J. Médicos que dispensan y farmacéuticos que prescriben. ¿Un beneficio o un riesgo? Rev. O.F.I.L. 1996, 6;2:81-87.
19. García E. ¿Qué queremos que sea O.F.I.L? Rev. O.F.I.L. 1997, 7;1:1-3.
20. Martínez-Sánchez AM. Gracias a OFIL. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;2:97.
21. Herreros de Tejada A. Renovación en la continuidad. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;3-4:205.
22. Herreros A. Horizontes de Grandeza. Rev. O.F.I.L. 1998, 8;1:9-10.
23. Herreros de Tejada A. OFIL: Quiénes somos, de dónde venimos, hacia dónde vamos. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:11-12.
24. Veiga JM. Cancro hereditário, revisão de conceitos. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:37-42.
25. Martí Bernal C. La revista de la O.F.I.L. debemos hacerla entre todos. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:13-14.
26. Escobar Rodríguez I, Amariles Muñoz P. Consolidar y hacer avanzar nuestra revista: una tarea de todos. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;2:13-14.
27. González de la Riva Lamana JM. A modo de despedida. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:13-14.
28. Herreros de Tejada y López-Coterilla A. La farmacia hospitalaria en España: el Ayer, el Hoy y el Mañana. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:42-46.
29. Gordaliza Escobar M. Farmacomodulación de compuestos naturales. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:13-14.
30. Castillo García B. Mi mestizaje farmacéutico. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;4:13-14.
31. Ronda Beltrán J. Síndrome de abstinencia farmacéutica. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:13-14.
32. González de la Riva Lamana JM<sup>a</sup>. Un rincón de OFIL. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:9.
33. Ronda Beltrán J. Decálogo "volver a empezar" 2010. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;4:13-15.
34. Castillo B. El alma de la Farmacia. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:153-156.
35. Ferrari Piquero JM. Nuevos medicamentos, muchos; innovadores, muchos menos. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;1:7-8.
36. Ronda Beltrán J. "Falso amigo". Rev. O.F.I.L. 2014, 24;3:191-193.
37. Ronda J, Herreros de Tejada A, Madurga M, Marco JL, Soler E. Revista de la OFIL, 25 años al servicio de la farmacia ibero-latinoamericana. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;1:5-6.
38. Poveda Andrés JL. Más allá del hospital. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;1:7-8.
39. Escutia Gutiérrez R, Madurga Sanz M. El futuro es hoy. La esencia del XVII Congreso de la OFIL. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;1:44050.
40. Barreda Hernández D, González Bermejo D, Mulet Alberola A, Requena Cartura T, Soler Company E. La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos dispone ya de un Código Ético corporativo. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;3:159-160.
41. García Llopis P. Barbarísmos sanitarios. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:348-349.
42. Monje B, Tovar Pozo M, Campos Fernández de Sevilla MA, Tutau Gómez F. Errar ya no es solo humano. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:164.
43. Soler Montaner I. El camino hasta ILAPHAR. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:255-256.
44. Fernández Ferreiro A, González Barcia M. El ser humano, el único animal que necesita un amo para vivir. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:179-182.
45. Soler Company E. ¡Y llegamos al volumen 30 con el esfuerzo de muchos!. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:7.
46. Herreros De Tejada A. Mirando hacia atrás sin ira. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:8.
47. Domecq C, Mascaró J. Grado y causas de la demanda insatisfecha de medicamentos en los consultorios adosados de especialidades de la región metropolitana. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;3:133-141.
48. Andrés CJ, Andújar MM, De Angos F. Aplicación de las técnicas de análisis de decisión a la adquisición de medicamentos en el servicio de farmacia de hospital. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;2:148-157.
49. Pérez-Hidalgo M, Martí MC, Caro L. La tasa de adquisición como indicador de calidad en la gestión de medicamentos no incluidos en guía farmacoterapéutica. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;3-4:244-248.
50. Catalá RM, González Del Tánago S, Pupato S, Mora L, Fernández J. Adquisición de medicamentos. Ley 13/1995 de Contratos de las Administraciones Públicas. Experiencia en un hospital general de 470 camas. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;3-4:249-258.
51. Olate Ruz MG, Concha Villaruel AM, Vásquez Moya R, Dalidet Pilgrim E, Peñailillo Cáceres F. Control de estantería de diez principios activos del mercado farmacéutico chileno. Programa 1998. Rev. O.F.I.L. 2000, 10;1:26-30.
52. Colino Gandleras CI, Sánchez Navarro A. Repercusiones clínicas de la escasez de dosis disponibles en las presentaciones farmacéuticas de algunos fármacos. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;1:12-18.
53. Mateu López L, González San Miguel HM, Sedeño Argilagos C, Richardo M. Observatorio farmacéutico: conocer y transformar. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;4:33-38.
54. López Palomino J, Márquez Ferrando M, Ramos Guerrero RM, Ortiz de Villate Pineda P. Mejora de la gestión de los pedidos de medicamentos que se suministran a los centros de Atención Primaria. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;2:55-59.
55. Clopés A, Marín R, López Briz E, Puigventós F. La experiencia colaborativa en selección de medicamentos del grupo GENESIS de la SEFH al servicio de toda la sociedad. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:61-66.
56. Mud Castelló S, Mud Castelló F Castelló Alberola MD Mud Gadea F, Martínez Moreno J. Aplicación del método ABC en la gestión del stock de una farmacia comunitaria. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;1:25-28.
57. Torres Santillán LJ. Disponibilidad y accesibilidad de medicamentos esenciales en función a precios y a la capacidad de pago de la población, del distrito de Nuevo Chimbote - 2014. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;1:53-50.
58. Sierra-Sánchez JF. Necesitamos una vacuna. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:173-174.
59. Leache L, Saiz LC, Gutiérrez-Valencia M, Erviti J. Transparencia, equidad y acceso a los medicamentos: a propósito de la pandemia por COVID-19. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:185-188.
60. Márquez Peiró JF, Gaspar Carreño M, García Cases S, Achau Muñoz R. Mascarillas: producto imprescindible en la pandemia COVID-19. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:189-191.
61. García Palomo M, Alonso Herreros JM, López Cabezas C, Vila Clérigos N. Fabricación a terceros: sí, pero.... Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:9-10.
62. Gurdíán-Solórzano C, León-Salas A, Cartín-Ruiz S, Santamaría-Ulloa C. Retiro de medicamentos antineoplásicos en un hospital nacional en Costa Rica. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:47-51.
63. Albero Benavent MJ, García Salom P, Selva Otaolaurruchi J, Cortés P. Rotura en la cadena de frío: validez de medicamentos termolábiles. Rev. O.F.I.L. 1998, 8;2:32-52.
64. Moreno Díaz R, Rodríguez Vargas B, Matilla García E, Santaolalla García I, Apezteguía Fernández C, Bautista Sanz MP, Del Hoyo Esteban L. Beneficios de optimización de los sistemas de almacenamiento de medicamentos existentes en planta por profesionales farmacéuticos. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:122-127.
65. Álvarez-Risco A, Wong Salgado P, Del-Águila-Arcoriales S, Díaz-Risco S.

- Transporte ecológico de medicamentos como contribución a los Objetivos de Desarrollo Sostenible: caso Perú. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:328-329.
66. Ludeña-Poma J. Logística farmacéutica: oportunidad profesional para los farmacéuticos. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:332.
  67. García García D. Aseguramiento de la calidad de la cadena de frío en la distribución farmacéutica. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:56-59.
  68. Escoval AM y Conceição Rosário M. Contributo da análise de consumo de medicamentos por diagnóstico homogêneos para optimização das actividades de farmácia clínica. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;2:78-84.
  69. Restrepo de Rojas P. Perspectivas de la atención farmacéutica en la década de los noventa. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;3:179-185.
  70. Almonacid Rodríguez J, López Cuesta JL, Saavedra Pérez MD. Farmacéuticos coordinadores del Área del medicamento y utilización racional de medicamentos. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;5:320-1325.
  71. Huarte R, Betrán MA, Marco R, Vázquez JA, Navarro H, Mendaza M. Implantación de una unidad de asistencia farmacéutica para pacientes externos. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;1:44-48.
  72. Menéndez AM, Bertrand NC, Legorburu MS, López NE, Piotante LL. Farmacia clínica: contenidos y metodología de un programa de actualización profesional. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;3:162-167.
  73. Calvo Alcántara MJ, Sacristán Rodea A, Terol García E, Ferrari M, Portugués A, Alonso MA. Papel del farmacéutico de Atención Primaria en un programa de cuidados paliativos a pacientes oncológicos terminales. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;6:364-367.
  74. Jiménez Caballero E. Asistencia farmacéutica en la atención especializada. Evolución y tendencias de futuro. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;1:18-23.
  75. Guillamón I, Salvador T, Amador MP, Carcelén J, Navarro H, Mendoza M. Asistencia farmacéutica externa a pacientes con fibrosis quística. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;2:78-82.
  76. Menéndez AM. Informe sobre el 1º seminario de introducción a la calidad de la atención farmacéutica en hospitales. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;2:101.
  77. Silva ACM, Rocha IF, Ostroñoff M, Dulley FL, Dorlhiak-Llacer PE, Chamone DAF. Papel do farmacêutico na assistência ambulatoria a pacientes submetidos a transplantes de medula ósea. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;4:196-199.
  78. Genua MI, Miró B. Atención farmacéutica en residencias de ancianos. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;1:3-8.
  79. Juárez H, Flores J, Lares I. Monitoreo terapéutico de fármacos: Justificación y procedimiento para su buen desempeño. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;1:9-19.
  80. Salvador T, Navarro H, Harazo P, Mendaza M, Moncín CA, Marco R. Valoración del cumplimiento del tratamiento antirretroviral en pacientes ambulatorios. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;1:20.25.
  81. Serrano E. Evolução da farmacia clínica em Portugal. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;1:71-75.
  82. Ortega L, Zúñiga A, Reyes I, Dehesa MA. Uso de anticonvulsionantes en pacientes epilépticos. Monitorización del tratamiento. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;3:147-150.
  83. Martínez-Romero F. La evolución imparable de la atención farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;4:207-208.
  84. Hernández L, Gelabert L, Vázquez A. La evaluación de calidad de vida del paciente con cáncer. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;4:276-281.
  85. Moncín CA, Carcelén J, Alcácer MA, Revuelta MP. El farmacéutico de atención primaria en el Sistema Nacional de Salud español. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;1:22-27.
  86. Martín MC. Atención farmacéutica a pacientes trasplantados. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;1:58-69.
  87. Llopis Salvia P, Albert Mari A, Sancho Chust V, Calipienso Martínez R, Jiménez Torres NV. Actuación farmacoterapéutica en el marco de un Programa de Atención Farmacéutica. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;2:40-59.
  88. Vidal Casero MDC. El desarrollo y planificación de la atención farmacéutica en España. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;3:22-34.
  89. Do Rosario Parrinha A. Cuidados farmacéuticos em serviços farmacêuticos hospitalares. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;3:54-59.
  90. Estepa Alonso MJ, Rangel Mayoral JF, Liso Rubio J. Atención farmacéutica y grado de satisfacción del paciente: resultado de dos encuestas. Rev. O.F.I.L. 2000, 10;1:66-70.
  91. Francisco A, Cáceres Guardia. Atención Farmacéutica y usuario. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;2:11.
  92. Martínez-Sánchez AM. Consideraciones y reflexiones a propósito de las discrepancias en torno a la Atención Farmacéutica. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;4:21-24.
  93. Estepa MJ, Rangel JF, Estepa A, Liso J. Atención farmacéutica en cáncer de pulmón. Diseño de una base de datos. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;1:27-33.
  94. Alcácer López MA, Rebollar Torres E, Abad Bañuelos B, Revuelta Minguez MP, Idoipe Tomás A, Palomo Palomo P. Intervención farmacéutica en la detección de errores potenciales en prescripción de citostático. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;1:64-70.
  95. Alvarez Risco A, Juárez Eyzaguirre J. Atención farmacéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca-Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-Essalud (Perú). Rev. O.F.I.L. 2002, 12;2:32-38.
  96. Rangel JF, Estepa MJ, Liso JM, Liso FJ. Atención farmacéutica en pacientes VIH +: Diseño de un programa informático para el seguimiento clínico y farmacoterapéutico. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;2:52-60.
  97. Correa Salde V, Armando P, Solá N. Información sobre medicamentos y su relación con el Programa Dáder de Seguimiento. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;1:51-58.
  98. Machuca González M. Problemas relacionados con medicamentos: una revisión del concepto y su clasificación como elemento de resultado clínico de la farmacoterapia. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:43-50.
  99. Manfredini G, Gaitte M, Spettel H, Benitez L, Balbis N, Filinger E. Seguimiento del paciente ambulatorio con VIH en el Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero". Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:23-27.
  100. Sedeño Argilagos CC. Atención farmacéutica y farmacovigilancia. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:28-32.
  101. Martínez Sánchez AM. La atención farmacéutica en el centro de la misión profesional y educativa: perspectivas en América. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;3:28-41.
  102. Paezo Ramírez Z, Herrera Carranza J. Seguimiento del consumo de medicamentos, desde la atención farmacéutica, en mayores asistidos y no asistidos en residencias. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:13-16.
  103. Calderón Hernanz B, Calleja Hernández MA, Faus Dáder MJ. Detección de problemas relacionados con los medicamentos del paciente de la unidad de observación del área de Urgencias. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;2:39-48.
  104. Álvarez Risco A, Lilia J, Juárez Eyzaguirre J, Tafur Valderama E. Seguimiento farmacoterapéutico y el impacto de internet en los pacientes. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:57-61.
  105. Aranda García A, León Villar J, Tobaruela Soto M, Iranzo Fernández MD. Intervenciones farmacéuticas realizadas en la prescripción de medicamentos citoestáticos. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:21-30.
  106. Campo Angora M. Atención farmacéutica hospitalaria... ¿y después qué? Rev. O.F.I.L. 2007, 17;2:13-14.
  107. Rodríguez Torné G, Iranzo Aperete MC, Berrocal Javato MA, Gómez-Serranillo Reus M. Adherencia al tratamiento antirretroviral: Repercusión del número de tomas diarias. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;3:15-20.
  108. Mateu López L, González San Miguel HM, Sedeño Argilagos C. Diseño y validación de un cuestionario para la evaluación del estado de la superación del profesional en los servicios farmacéuticos de Cuba. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;1:21-26.
  109. Ferrer-López I, Machuca M, Baena MI, Murillo L, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Percepción de los pacientes sobre la indicación farmacéutica, los farmacéuticos y las farmacias comunitarias en siete farmacias aleatorizadas en Sevilla capital. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;1:27-36.
  110. Nuñez Araoz ME, Vicente Alfaro M, Juárez Eyzaguirre J, Alvarez Risco A. Consejería farmacéutica: una experiencia en pacientes con Síndrome Coronario Agudo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:35-42.
  111. Pérez Sanz C, Calleja Hernández MA, Faus Dáder MJ, Sanjurjo Sáez M. Impacto de la recomendación del farmacéutico en el cuidado del paciente ingresado en una unidad de cardiología. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;3:25-36.
  112. Martínez-Brocá Ogáyar I, Rojas Corrales MO, López Palomino J, Ramos Guerrero RM, Márquez Ferrando M. Uso racional del medicamento: productos sanitarios, los grandes olvidados. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;4:23-28.
  113. Marco Garbayo JL. Uso razonado de los medicamentos. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;1:13-14.
  114. Cordero-Cruz AM, Aguilera-Vizcaíno MJ, Ferrari-Piquero JM, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada AE. Consultas farmacoterapéuticas en plantas con dosis unitaria. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:46.
  115. Izquierdo García E, Fernández Ferreiro A, Campo Angora M, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada A. Pacientes externos con medicación subcutánea como grupo prioritario de información por el farmacéutico. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;3:17-24.
  116. Machuca M. La atención farmacéutica en el refranero español. Rev. O.F.I.L. 2010, 20;3:47-93.
  117. Leida Barrios MS. Atención farmacéutica: experiencia de cambios curriculares. Rev. O.F.I.L. 2010, 20;3:4:91-96.
  118. Jiménez MJ, Sánchez C, Such A, Calleja MA, Herreros de Tejada A. Evaluación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con enfermedad renal. Rev. O.F.I.L. 2010, 20;1-2:31-37.
  119. Alviz AA, Rubio G, Zamora C. Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes de UCI neonatal y pediátrica de la Clínica de Occidente S.A. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;1:26-31.
  120. Herrera-Huerta EV, Valenzuela Limón OL, García Montalvo EA, Hernández Cruz R, Escutia Gutiérrez R, López Y, López G. Seguimiento farmacoterapéutico a niños indígenas mexicanos con parasitosis. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;2:56-62.
  121. Campo Angora M. La receta de la Atención Farmacéutica. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:89-91.
  122. Corno A, Corno JA, Corno C. Farmacogenómica y atención farmacéutica: "La Genética como pilar básico de las Ciencias Farmacéuticas". Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:187-194.
  123. Von Diemen T, Bessestel WL, Silveira de Castro M. Factores determinantes de la no adherencia al tratamiento farmacológico. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;1:27-31.

124. Amaro R. El futuro de la Atención farmacéutica en Venezuela. *Rev. O.F.I.L.* 2012, 22;3:109-110.
125. Silva Castro MM, Rius Font L, Font Olivet A. Optimización de la Farmacoterapia. Estrategia para una mejora de la calidad asistencial en la Atención Sanitaria Domiciliaria. *Rev. O.F.I.L.* 2013, 23;2:45-48.
126. Silva Castro MM. Gestión integral de la farmacoterapia en la atención del paciente oncológico. *Rev. O.F.I.L.* 2013, 23;2:63-68.
127. Álvarez-Risco A, Zegarra-Arellano E, Matos-Valerio E, Mejía-Acosta N, Solis-Tarazona Z. Campaña de Atención Farmacéutica como estrategia de difusión en los medios de comunicación. *Rev. O.F.I.L.* 2013, 23;3:108-112.
128. Ribed A, Herranz Alonso A, Marquinez Alonso I, Bravo Lázaro M, Sanjurjo Sáez M. Individualización de la terapia en el paciente geriátrico ingresado en tratamiento crónico con digitálicos. *Rev. O.F.I.L.* 2013, 23;3:113-118.
129. Garro Rodríguez A, Escutia Gutiérrez R. Atención farmacéutica en geriatría: Una necesidad para reducir interacciones medicamentosas. *Rev. O.F.I.L.* 2013, 23;4:140-144.
130. Sangrador Pelluz C, Soler Company E, Fernández Matilla M, Fernández-Llano Cornellà, N Maiques Llacer FJ, Castellano Cuesta JA. Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;1:10-16.
131. Saavedra Quirós V, Ortega Montalban FA, Menchén Viso B, Ruiz Gutiérrez J, Torralba Arranz A. Calidad de los informes farmacoterapéuticos al ingreso hospitalario. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;2:91-96.
132. Pérez Serrano R, Martín Siguero A, Franco Sereno MT, Encinas Barrios C. Intervenciones farmacéuticas para desescalada antibiótica de carbapenémicos. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;3:160-164.
133. Álvarez-Risco A, del-Aguila-Arcoriales S. Atención farmacéutica, ecofarmacovigilancia y su aporte en la creación de ciudades sostenibles. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;3:183-185.
134. Sánchez Serrano JL, Muñoz Carreras MI, Lara García-Escríbano S, Tenias Burillo JM, Lara Muñoz JJ, Fraga Fuentes MD Valenzuela Gámez JC. Impacto de la atención farmacéutica en pacientes crónicos polimedicados en un centro de salud. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;1:9-14.
135. Manzano García M, Cantudi Cuenca MR, Jiménez Galán R, Morillo Verdugo R. Efecto de los mensajes cortos de texto sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH positivos. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;1:35-40.
136. Rico Gutiérrez T, Hidalgo Collazos P, Coloma Peral R, Criado Illana MT. Caso Clínico: Optimización farmacoterapéutica en una paciente inmunodeprimida. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;4:330-331.
137. Martínez Sesmero JM. Atención integral al paciente crónico en el siglo XXI. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;2:83-86.
138. Moro-Agud M, González-Fernández MA, Moreno-Ramos F, Jiménez-Nácher I, De Sebastián-Rueda M, Herrero-Ambrosio A. Aplicación de Lean Seis Sigma en la mejora de la calidad del proceso de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;2:87-94.
139. Lutsenko V, Auñón Crespo V, Castadot Cobo R, Martín Blas C, Onteniente González A, Sánchez-Rubio Ferrández J. Vacunación antigripal en pacientes externos de riesgo. Impacto de la intervención farmacéutica. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;4:275-279.
140. Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Lorenzo Martín S, Parra Alonso EC. El farmacéutico comunitario como pieza importante en el seguimiento de pacientes tratados con opioides: las dos caras de una misma moneda. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;4:332-333.
141. Tomás M, Vieira M, RTS Araujo A, Morgado M. Intervenção farmacéutica na reconciliação terapêutica em doentes como diabetes mellitus. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;1:99-100.
142. González Freire L, Dávila Pousa MC, Crespo Díz C. Intervención farmacéutica en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal con tacrolimus 0,03% colirio en paciente pediátrico, a propósito de un caso. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;2:201-206.
143. Martín Alcalde E, Blanco Crespo M, Horta Hernández AM. Implantación de un Modelo de Atención Farmacéutica Especializada en centros sociosanitarios. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;3:241-248.
144. Gallego Úbeda M, Delgado Téllez De Cepeda L, Campos Fernández De Sevilla MA, Egües Lugea A, Iglesias Peinado I, Tutau Gómez F. Interoperabilidad aplicada a la atención farmacéutica de pacientes con deterioro de la función renal. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;3:264-271.
145. García Pellicer J. Avanzando en el modelo sociosanitario de atención farmacéutica. Resi-EQLFar: calidad, seguridad, eficiencia y equidad al servicio de la salud del paciente mayor. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:325-326.
146. López-Torres López J, Carbajal De La Lara JA, López-Torres Hidalgo MR. Indicación farmacéutica para las tos en pacientes con diabetes e hipertensión arterial. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:374-379.
147. Franco Sereno MT, Pérez Serrano R, Polanco Rayo MJ, Abdel-Hadi Álvarez H. Atención farmacéutica al paciente crítico como ejemplo de integración en equipo multidisciplinar: a propósito de un caso. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:393-395.
148. Malpartida-Flores M, Fernández-Lisón LC. Seguimiento farmacoterapéutico online de pacientes externos. Aplicación para móviles: experiencia a meses. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:408.
149. Del-Aguila-Arcoriales S, Álvarez-Risco A, Díaz-Risco S. Publicidad en Internet de propiedades anti-cáncer: caso del Noni (*Morinda citrifolia*) y Graviola (*Annona muricata*). *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:409-410.
150. Ríos León KG. Implementación de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia para leishmaniasis cutánea en un centro de salud rural peruano. *Rev. O.F.I.L.* 2018, 28;1:83-84.
151. Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Escudero Jiménez A, Rodenas Herráez L. Intervenciones farmacéuticas, errores de medicación y su gravedad en el área de observación de un hospital de tercer nivel. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;2:115-121.
152. Marco Garbayo JL. Atención farmacéutica conductual. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;3:185-186.
153. Mendoza-Aguilar M, Ferrando-Piquerres R, Álvarez Martín T, Pascual Marmaneu O, Liñana Granell C, Raga Jiménez C, Minguez Gallego C. Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH: todavía queda mucho por hacer. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;3:203-212.
154. Alaño Pardo MM. Áreas del Águila VL, Rodríguez Martínez M. Persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple: seguimiento farmacoterapéutico. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;3:238-252.
155. Soler Company E, Barreda Hernández D. Humanizando la atención farmacéutica desde la Farmacia Hospitalaria. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;4:287.
156. Pereira Céspedes A, Lizano Barrantes C, Hernández Soto LE. Consulta farmacéutica en farmacias de comunidad de Costa Rica: un servicio basado en Atención Primaria. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;4:307-312.
157. Arroyo Monterroza DA, Castro Bolívar JF, Altamar Barraza PJ, Arrieta Sarabia G, Gómez Barrios G. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con nutrición parenteral total. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;4:313-318.
158. Montaner Abadós MC. La importancia de las consultas positivas o empáticas en el proceso de sanación del paciente. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;1:7-8.
159. Ortiz Sepúlveda LA. El farmacéutico en Cuidados Paliativos y el alivio del dolor. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;1:9.
160. Marco Garbayo JL, Koninkx Cañada M, Pérez Castelló I, Faus Soler MT, Bourgon Baquedano L, Pérez Mahiques R. Prevalence, preventability and outcomes of drug related hospital admissions: one-year results of an integral risk management plan of drugs and proactive pharmacovigilance. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;3:177-185.
161. Moreno-Echeverri AM, Cárdenas-Garzón LA, Montano-Avila MP, Naranjo-Rodríguez AL, Montoya-Carrillo AM. Diseño de una herramienta para la evaluación del riesgo farmacoterapéutico en los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario La Samaritana. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;4:266-269.
162. López C, Romañuk C, Sierra P. Intervenciones farmacéuticas en un sistema de prescripción electrónica asistida implementado en un hospital de tercer nivel. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;4:270-275.
163. Aldirra-Taher MS, Sagalés-Torra M, Pérez-Quirós MA, Rudi Sola N. Intervención farmacéutica en un paciente con hiponatremia refractaria por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;4:314-316.
164. Benzi JRL, Mastrotianni PC. Adequações posológicas - os riscos de seu uso à segurança do paciente. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;4:331.
165. Calvo EG, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcoriales S, Diaz-Risco S. Factors of the development of pharmaceutical care in community pharmacies in Buenos Aires, Argentina, through the model of artial least squares structural equation modeling (PLS-SEM). *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:227-231.
166. San José Ruiz B, Gil Lemus MA, Ros Bernaola G, Iglesias Pérez AM, De Miguel Cascon M. Evaluación de la atención farmacéutica y del envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica: proyecto TICAFAN. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:109-114.
167. García Valle S. Factores de riesgo de no adherencia al tratamiento en pacientes mayores de un núcleo rural. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:115-120.
168. Medrado e Silva PB, da Silva AL, Figueiredo Modesto AC, Almeida Matteucci Ferreira TX. Atuação do farmacêutico na identificação de reações adversas a medicamentos: relato de caso de neuropatia autonômica ecorrente de tratamento com talidomida em paciente portador de mieloma múltiplo. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:141-144.
169. Carrión Madroñal IM, Sánchez Gómez E. Conciliación de la medicación en las transiciones asistenciales de pacientes previamente ingresados. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;1:60-64.
170. Benedito De Sousa A, Carmona Braga D, Sakai MC, Lotufo JP. Pharmaceutical care to patients in a smoking cessation group at a Brazilian teaching hospital. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;1:82-84.
171. Pérez Pons JC. Teletrabajo y atención farmacéutica telemática desde la farmacia hospitalaria: ¿hasta dónde podemos llegar? *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:273-274.
172. Lara-Aké NJ. Un panorama general de la atención farmacéutica en México. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:334-336.
173. Seisdedos Elcuaz R, Lomares Manzano I, García Fernández C. Apertura de una Unidad de Atención Farmacéutica a pacientes externos durante la pandemia COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:279-282.
174. Conte E, Morales Y, Niño C, Zamorano C, Benavides M, Donato M, Llorach C,

- Gómez B, Toro J. La adherencia a los medicamentos en pacientes hipertensos y en muestra de la población general. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:313-323.
175. Muñoz LA. Características de la automedicación y utilización de plantas medicinales en tres barrios de la ciudad de León, Nicaragua. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;2:83-92.
176. Gallegos Bayas FE, Terol García E, Calvo Alcántara M. La automedicación en un Centro de Atención Primaria. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;4:225-231.
177. Martínez MD. Pruebas de laboratorio: consideraciones generales y aspectos prácticos de la automedicación. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;6:409-416.
178. Martínez MD. Pruebas de laboratorio II: Implicaciones clínicas de alteraciones en pruebas en orina, sangre y heces fecales. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;1:49-60.
179. De Luca A, Alonso M, Attías D. Consideraciones sobre el riesgo potencial en pacientes que se automedian antiácidos. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;4:30-35.
180. De Luca A, Alonso M, Attías D. Caracterización de la automedicación de antiácidos en dos farmacias del área metropolitana de Caracas. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;4:36-53.
181. Ramírez C, Domecq C, Escobar C. Uso de medicamentos prescriptos y retraso de la consulta médica por automedicación, en los pacientes adultos mayores. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;1:49-57.
182. De Santana Reis C, Sodré Araújo P, Araújo Martins RM. Documentando intervenções farmacêuticas e problemas relacionados ao uso dos medicamentos numa farmácia comunitária. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;2:73-79.
183. Gil A. Proyección patológica y clínica de los radicales libres. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;6:406-408.
184. Carmona G, Guevara J, López E y Martínez P. Estudio de la sensibilidad de un método colorimétrico para la detección de metanol en fluidos biológicos. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;4:193-196.
185. Pérez Machado G, Saínz Suárez O, González Borroto JL. Estandarización del ensayo de micronúcleos trasplacentarios utilizando sangre periférica de neonatos de ratón. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;4:18-22.
186. Caraballo Marimón R, Suárez Causado A. Influencia del pH y la Osmolaridad en Flebitis Química. *Rev. O.F.I.L.* 2000, 10;1:54-61.
187. Correia E. Soluciones para conservación de órganos: Principios básicos. *Rev. O.F.I.L.* 2002, 12;3:37-40.
188. Sanguino Cáceres MJ, Jiménez Torres EF, Martínez Camacho M. Hiperosfatemia. *Rev. O.F.I.L.* 2002, 12;2:25-31.
189. Chorilli M, Bananelli MG, Jusfa CD, Barbosa AS, Monteiro M, Salgado HRN. Controle de qualidade microbiológico de formulações cosméticas manipuladas indicadas para a área dos olhos. *Rev. O.F.I.L.* 2007, 17;3:33-43.
190. Del Castillo García B, Del Castillo Rodríguez C. Nuevos métodos de análisis de medicamentos en la Farmacopea Europea. *Rev. O.F.I.L.* 2010, 20;3-4:115-120.
191. Merino V, Córzar MJ, Salas S, Álvarez J, Holgado MA, Fernández M, et al. Estabilidad fisiocoquímica de una mezcla analgésica intravenosa de paracetamol-tramadol. *Rev. O.F.I.L.* 2010, 20;1-2:53-60.
192. Escudero Ortiz V, Duart Duart MJ, Pérez Ruixo JJ, Valenzuela B. Determinación de gencitabina y su metabolito, 2',2'-difluorodeoxiuridina, en plasma humano mediante HPLC. *Rev. O.F.I.L.* 2011, 21;3:103-112.
193. Pérez-Diez C, Navarro-Aznáres H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR. Análisis de los factores que influyen en la respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis en enfermedad renal crónica. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;2:171-180.
194. Bellver HV, Rodríguez Galán IC y Cerezo Galán A. Biodisponibilidad rectal del valproato sódico en conejos: influencia del polietilenglicol 1500 y aerosol R972. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;4:227-232.
195. Vázquez M, Fagiolino P, Savio E. Uso de niveles salivales en estudios de bio-disponibilidad. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;1:10-14.
196. Calvo M. Medicamentos no comercializados en España: Importación. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;1:18-27.
197. Peña AL. Determinación de la bioequivalencia en dos formulaciones de ácido acetilsalicílico. Bioequivalencia in vitro. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:114-117.
198. Peña AL. Influencia de excipientes sobre la disolución de comprimidos de ácido acetil salicílico. Bioequivalencia in vitro. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:118-125.
199. Ferraz HG, Oliveira GGG, Santos AL, Buscarioli AC, Rosa AB, Barberi F, Freitas JC, Canova R. Evaluación del perfil de disolución de tabletas de ranitidina 150 mg disponible en el mercado brasileño. *Rev. O.F.I.L.* 2005, 15;1:21-28.
200. Back M, Fagiolino P, Martín O, Sela F, Fagiolino A, Hiriart M. Pronóstico de la bioequivalencia de medicamentos de liberación retardada de omeprazol mediante estudios de disolución in vitro. *Rev. O.F.I.L.* 2008, 18;1:43-50.
201. Miranda-Pérez de Alejo C, Fernández-Cervera M, Reyez-Naranjo MI, Cabrerá-Pérez MA. Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in vivo o disolución in vitro? *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:291-300.
202. Alberti P, Bertrand NC, Castelli M, Chechile H, Domosbain D, López N, Menéndez AM. CIMF: cuatro años de actividades en Argentina. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;2:88-94.
203. Cercós AC, Planells C, Carrera A, Sánchez S, Romá E, Monte E, Marqués MR y Esteban MJ. Validación del boletín de información de medicamentos como instrumento para la racionalización terapéutica. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;4:178-182.
204. Vidal MC. Los comités de investigación y los comités asistenciales en España. Constitución, funciones y acreditaciones. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:176-186.
205. Fernández Manzano E, Hernández Rodríguez L, Licea Suárez ME, Cuba Venereo MM, Hernández Mejías L, Sedeño Argilagos C. Logros del Servicio de Información de Medicamentos en Cuba. *Rev. O.F.I.L.* 2000, 10;1:31-38.
206. Montaño C, Viso F. Evaluación del funcionamiento del primer Centro de Información de Medicamentos en México. *Rev. O.F.I.L.* 2000, 10;1:47-53.
207. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat, Noblat Lacib Lindemberg Assunção Costa, Costa La Rosa Martins Martins R. Implantação e estruturação de un Centro de Información de Medicamentos. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;2:12-16.
208. Silva EV, Castro LLC, Bevílaqua LDP, Vidotti CCF, Hoeffer R. Centro Brasileiro de Informação sobre medicamentos (CEBRIM): caracterização do serviço e estudo da opinião dos usuários. *Rev. O.F.I.L.* 2003, 13;2:55-60.
209. Eguileor B, Aguas M, Torres MD, Barba M, Pons M, Lizandsra A, De la Concepción N, Trinquell R, Más R, Urquiza MJ, Guixa M, Ibáñez L, Graño M. Control de calidad de la cumplimentación las órdenes médicas. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;1:23-27.
210. Monge Campo A, Martínez Merodio P, García Aranda C, Sáez Lavilla C, Lacarta Vicioso P y Jimeno Aranda A. Cumplimentación del régimen terapéutico: utilidad de un sistema informatizado de prescripción repetida de fármacos. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;3:161-164.
211. Pinilla A, Domecq C, Carrasco P, Paulos C, Penna D. Estudio de cumplimiento de tratamientos en pacientes psiquiátricos con psicofármacos orales. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;1:3-9.
212. Flores CX, Ramírez JC, Domecq JC, Vargas M, Gallardo SS. Estudio del conocimiento y cumplimiento de tratamiento no farmacológico en pacientes broncopulmonares: parte I. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;3:178-185.
213. Marco R, Vásquez JR, Guillamón I, Navarro H y Mendaza M. Grado de cumplimiento del tratamiento con zidovudina de pacientes no ingresados. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;3:134-136.
214. Martí MC y Larrión JL. Programa para evaluar y mejorar el cumplimiento de tratamientos en ancianos. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;4:197-203.
215. Benchetrit GA, Barbaricca MI. Necesidad y evaluación del cumplimiento de un Protocolo de Tratamiento Antibiótico Empírico. *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;2:24-31.
216. Rodríguez Camacho JM, Villalba Moreno AM, Ramos Guerrero RM, Márquez Ferrando M, López Palomino J. Uso eficiente de medicamentos para la rinitis alérgica en Atención Primaria. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;2:109-114.
217. García González F, Pérez-Fraguero Rodríguez R, Testillano Tarrero M. Distribución de medicamentos en dosis unitaria mediante un sistema informático integral. Aplicación a la utilización de cefotaxima. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;2:105-114.
218. Bellés MD, Casterá DE, Abad FJ, Marco MA. Implantación y desarrollo de un programa de mejora de calidad: análisis del proceso en el Área de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;1:34-38.
219. Da Costa Ribeiro AC. Evaluación de dos sistemas de distribución de medicamentos. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;2:80-82.
220. Martínez-Gorostiaga J, Gastón JF, Marco R, Navarro H, Idoipe A. Evaluación de la calidad de un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;4:239-244.
221. Cambra Mora J, Varga Leyton M. Sistema de distribución de medicamentos por "unidosis" en el Hospital Calderón Guardia, de Costa Rica. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;6:367-369.
222. González del Tánago S, Carrera R, Barro JP, Roldán J, Catalá R. Citostáticos inyectables: experiencia tras la centralización en el servicio de farmacia. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;6:384-389.
223. Funchal MDR, Queiroz MCB, Donati MLG, Nahous MT. Avaliação da redução do consumo de medicamentos e seu impacto econômico, com a Organização de um Serviço de Farmácia Hospitalar e Implantação de Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;1:2-11.
224. Romá E, De la Torre R, Escrivá J, Claramonte T. Administración de netilmicina en dosis única diaria en infecciones urinarias no complicadas. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;1:28-34.
225. Funchal MDR, Queiroz MCB, Donati MLG, Nahous MT. Avaliação da redução do consumo de medicamentos e seu impacto econômico, com a organização de um serviço de farmácia hospitalar e implantação de sistema de distribuição de medicamentos por dose unitária. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;3:168-177.
226. Castro JL, Pallavecini A, Botti C, Kanenguiser P, Filinger E. Optimización del uso de los recursos terapéuticos a través del sistema de dosis unitarias. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;4:259-263.
227. Borrego MI, Arias L, Gangoso AB, Hernández S, Recio L, Poquet JE, Ambit MI. Evaluación de la utilización del botiquín como garantía de calidad del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;1:3-8.
228. Marcellán MT, Abad R, Torres BE, Midón J. Evaluación de la calidad de un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:158-163.
229. Abad R, Marcellán MT, Midón J, Moncín CA. Evaluación de la calidad de las órdenes médicas en un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3-4:267-272.

230. Castillo Y, Gómez JC. Dosis unitaria (unidosis) en Venezuela. Rev. O.F.I.L. 1998, 8;1:49-56.
231. Castillo Díaz Y, Gómez JC. Evaluación del Sistema Dosis Unitaria en el Hospital Universitario de Caracas. Rev. O.F.I.L. 1998, 8;2:15-23.
232. Bandres Liso AC, López Herguera B, Huerta Rivas C, Segura Bedmar M, Moriel Sánchez C, Lorenzo Giménez S. Intervención Farmacéutica a través del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;3:17-24.
233. Ronda Beltrán J. Alerta sobre terminología farmacéutica: Dosis Unitarias. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;1:11-14.
234. Vicario Zubizarreta MJ, Méndez Esteban ME, Escobar Rodríguez I, Herreros de Tejada López-Coterilla A. Acondicionamiento de medicamentos en dosis unitarias: ¿Reenvasar o reetiquetar? Rev. O.F.I.L. 2003, 13;1:23-30.
235. Bertoldo P, Arce A, Tapari E. Impacto económico de la aplicación del Sistema de Dosis Unitarias en un sanatorio privado. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:33-38.
236. Urbeta Sanz E, Villar Fernández I, Carcelén Andrés J, Agustín Ferrández MJ, Allende Bandrés MA, Mendaza Beltrán M. Valoración de un sistema semiautomático de dispensación de medicamentos en dosis unitarias en un hospital de 1.300 camas. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:13-20.
237. Pereira Rodrigues MM. Implementação e impacto económico do sistema de distribuição de medicamentos automático - PYXIS no serviço de urgência e no bloco operatório do Hospital Geral do Centro Hospitalar de Coimbra, EPE. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;3:50-54.
238. Cerqueira Ferreira SV, Neto Da Costa RF, Da Costa Marques LM. Preparación de unidosis en contexto hospitalario. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;3:136-139.
239. Sánchez Gómez E, Delgado LaTorre A. Mejora autopercebida por el personal de enfermería en la seguridad del paciente tras la implantación de un sistema visual de alertas de alergias medicamentosas. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:101-106.
240. Rabuñal-Álvarez MT, Calvin-Lamas M, Feal-Cortizas B, Martínez-López LM, Pedreira-Vázquez I, Martín-Herranz MI. Acciones de mejora en los procesos de almacenamiento y dispensación de medicamentos en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;1:29-32.
241. Monzón Moreno A, Merino Bohórquez V, Villalba Moreno A. Evaluation of the efficiency of an automated dispensing cabinet (ADC) in a ward of internal medicine. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;2:103-110.
242. Colón López de Dicastillo A, Gómez Gómez D, Giménez Poderós T, Villanueva Egurza MA, Crespo Hidalgo M, Valero Domínguez M. Implantación de un modelo estandarizado de carros de medicación de anestesia. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;2:111-116.
243. Alfaro Lara ER, Santos-Rubio MD, Gil Navarro MV, Pérez-Guerrero C, Galván Banqueri M. Análisis modal de fallos y sus efectos aplicado al sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;3:161-170.
244. García Muñoz S, García Martínez T, Soler Company E, Pérez Pons JC, Mengual Sendra A. Medicamentos de dispensación hospitalaria que pueden interferir en la conducción y su categorización. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;2:111-120.
245. Cortell Fuster C, Moya-Gil A, Royo Peiró A, Vicent Verge JM, Bosch Roig CE, Climente Martí M. Dose banding de levolofolato cálcico en cáncer colo-rectal metastásico como herramienta Lean para el proceso farmacoterapéutico oncológico. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:289-296.
246. Álvarez-Risco A, Solís-Tarazona Z, Del-Aguila-Arcenthaler S, Díaz-Risco S. Ahorro obtenido con la implantación del Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitaria (SDMDU) en hospitales e institutos especializados de Lima (Perú). Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:319-327.
247. Deliberal AP, Pereira Menezes C, Bueno D. Segurança do paciente na implantação de dispensários eletrônicos: análise da função "override". Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:43-47.
248. Andújar Arias MM y De Ancos Gutiérrez F. Dispensación de medicamentos en Instituciones Sanitarias extrahospitalarias. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;2:95-104.
249. Zúñiga C, Domecq C, Gallegos Suzuki K, Llun Lin Lay Won; Gallardo S y Moreira C. Postulación de algunos indicadores en el sistema de dispensación de medicamentos por dosis unitarias. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;5:264-269.
250. De Martínez P, Navarrete AE. Estudio del sistema de dispensación de medicación a pacientes ambulatorios del Hospital Rosales. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;3:154-159.
251. Berrios N, Saravia J, Domecq C. Análisis comparativo de los tiempos empleados en la dispensación de medicamentos por dosis unitaria y tradicional. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;1:12-17.
252. De la Vega A, Codina C, Muro N y Ribas J. Dispensación de medicamentos: estudio de cargas de trabajo. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;1:3-9.
253. Lallana MJ, Navarro H, Abad B, Carcelén J, Mendaza M. Evolución de la dispensación de medicamentos de uso hospitalario a pacientes externos. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;2:142-147.
254. Pérez Sanz C, Calderón Hernanz B, Durán García E, Luque infantes R. Alternativas de administración de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con sonda o dificultad de deglución. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;4:59-68.
255. Campino Villegas A, López Herrera MC, García Franco M, López de Heredia y Goya I, Valls I, Soler A. Errores de dispensación en una unidad neonatal. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;2:41-45.
256. Campino-Villegas A, García-Franco M, Rodriguez-Seara RM, Fraga-Arnai Z, Valls-I-Soler A. Seguimiento de los errores de dispensación de una unidad neonatal con stock en planta. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;4:23-28.
257. Fernández G. La farmacia hospitalaria en Uruguay. Desde la entrega de medicamentos a la dispensación farmacéutica. Rev. O.F.I.L. 2010, 20;3-4:105-109.
258. Arco Prados Y, Sánchez Gómez E, Picón Flores M, Vega Martínez MA, Bocanegra Martín C. Preparación y dispensación de kits post agresión sexual desde el Servicio de Farmacia. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;2:49-53.
259. Merino Alonso J, Callejón Callejón G, Ramos Linares S, Núñez Díaz S, Rubio Armendariz C, Martín Conde JA. Fuentes de información de medicamentos consultadas por pacientes en Urgencias. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;3:97-107.
260. López Tricas JM, Álvarez de Toledo Bayarte A. Medicamentos, promoción de las indicaciones off-label. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;2:135-141.
261. García Cases S, Caro Aragón S, Aguinagalde Toya A, Gaspar Carreño M, Marquéz Peiró JF. Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;1:31-46.
262. Recuero Galve L, Mulet Alberola AM, Sánchez Gundín J, Mejía Recuero M, Marcos Pérez G, Barreda Hernández D. Experiencia de uso y grado de satisfacción con el tratamiento con fampridina. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;1:61-66.
263. Conte Valdes EI, Morales Arauz Y, Herrera Ballesteros V, Zamorano Castillero C, Niño Hall C, Gómez Quintero B, Toro Lozano J. Encuesta de conocimientos y prácticas de la población relacionados al uso responsable de antibióticos. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:29-34.
264. Abad, FJ. Sorción de medicamentos a materiales plásticos. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;1:40-46.
265. Moreno Raya E, Socías Manzano S. Cinética de degradación de medicamentos en jeringas precargadas. Diseño experimental. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;5:316-319.
266. Salva Otaolaurruchi J, García Ruth A, Martínez Seguí MJ, Sirvent Ochando M. Suturas absorbibles sintéticas: control de calidad. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;5:326-330.
267. Pallares J. Dispositivos de alta tecnología para la infusión ambulatoria y programable en terapéutica del dolor. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;1:61-67.
268. San Miguel Elcano R, Andújar Arias M, Cuenca Cañas ML, De la Higuera S, De Ancos Gutiérrez F. Látex en medicamentos inyectables: elaboración de una guía y de un botiquín de urgencia para pacientes alérgicos. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;3:13-24.
269. De Amuriza N, Gomis P, Valero MA. Revisión de la administración de fármacos por sondas entéricas. Rev. O.F.I.L. 2010, 20;1-2:61-68.
270. Alonso Herreros JM, Abellón Ruiz J, López Puertas E. Revisión de la distribución de medicamentos mediante tubo neumático. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:101-107.
271. Alonso Herreros JM, Zink Lorre N. Control de calidad en la preparación de test de aliento para el diagnóstico de malabsorción de glucidos. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:251-256.
272. Del Castillo García B. El nuevo plan de estudios de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid: 1993. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;2:87.
273. García López JA. Actitud de los estudiantes de farmacia frente al tabaquismo. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;3:121-125.
274. Peretta MD. Formación del personal auxiliar de farmacia. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;3:126-131.
275. Martínez-Sánchez AM. Acerca de la enseñanza de la Farmacia en Cuba. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;4:209-210.
276. Sánchez-Bursón J, Moreno E, Valera M. Prácticas tuteladas farmacéuticas: modalidad, participación, contenido y evaluación. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;4:254-257.
277. Martínez Sánchez ADLM. En torno a la práctica de farmacia y las reformas curriculares. Consideraciones metodológicas (II). Rev. O.F.I.L. 1999, 9;2:96-99.
278. Ivama AM, Alfonso-Galán MT. La aplicación de la investigación social en el estudio de la educación y la práctica farmacéutica en Brasil y España. Rev. O.F.I.L. 2000, 10;1:39-46.
279. Machuca González M. Enseñar Farmacia en Latinoamérica. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:11-12.
280. Gra Ríos G, Fernández Monagas SA, Polo Vega JC, Marchante Castellanos P, León Álvarez JL, Merchán González F. Actividades integradoras en la licenciatura en Ciencias Farmacéuticas. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:49-54.
281. Mejía A. Una visión unificada de los cuatro programas de química farmacéutica de Colombia. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;2:13-14.
282. Amariles P, Giraldo NA, Ceballos JM, Restrepo LG, Jaramillo GI, Villegas E, Arteaga SP, Gómez J, Morales H, Zabala D, Cifuentes AH, Caicedo EA, Pérez G, Barrera CM. Grupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica y formación de estudiantes de Farmacia en promoción de la salud. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;2:15-22.
283. Sandoval Moraga C. La innovación como propuesta en la Formación del Farmacéutico. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;3:13-15.
284. Ricetto Funchal Witzel MD. Relato de experiência de formação do farmacêutico para atuação clínica em nível de especialização: desafio de compatibilizar teoria e prática. Rev. O.F.I.L. 2010, 20;3-4:84-90.

285. Aguilar De Leyva A, Caraballo Rodriguez I. Objetivos y actividades de la Cátedra Iberoamericana - Suiza de Desarrollo de Medicamentos de la Universidad de Sevilla (CISDEM). Rev. O.F.I.L. 2010, 20;3-4:110-114.
286. Del Castillo Rodríguez C. La incorporación de la Atención Farmacéutica como materia en el Grado de Farmacia. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;3:140-143.
287. Carvalho Mastroianni P. Uso racional de medicamentos y fármacovigilancia: enseñanza, investigación y extensión en Mercosur. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;1:37-39.
288. Lazo Roblejo Y, García Arzola ED, Boane C. Consideraciones sobre la evolución histórica del plan de estudios de la carrera de Farmacia en la Universidad Zambeze. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:380-389.
289. Sánchez AM, Acuña Jhonsen AP. Educación farmacéutica: hacia la enseñanza y el aprendizaje focalizado en el paciente. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:412.
290. González Burgos E, Serrano DR. Formación Grado en Farmacia: análisis de preferencias profesionales y percepciones formativas. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:169-171.
291. Oliveras Martín J, Gómez Domingo MR y Jódar Masanés R. Evolución de los ensayos clínicos en un hospital general. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;2:133-137.
292. Fernández Monagas SA, Chiong Nuñez RM, Collazo Caballero S, Henríquez RD. Evaluación clínica de 6-0-carboximetilquitosana en el tratamiento de la alopecia areata. Ensayo pilotos. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;4:15-20.
293. Picaza E, Agustín MJ, Varela I, Serrano N, Navarro H, Idoipe A. Evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un servicio de Farmacia durante los años 2002-2006. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:15-20.
294. Alfaro Lara ER, Sánchez Pozo MI, Desongles Corrales T, Santos Rubio MD. Análisis modal de fallos y efectos aplicado al área de ensayos clínicos. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;3:145-154.
295. Bermejo T, De Juana P, García B, Areas V, Illescas L, Tolmo M<sup>a</sup> D y Marín J. Educación sanitaria. Experiencia en el Área de Salud. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;3:165-173.
296. Bejarano Rojas D. La información del medicamento en atención primaria de salud. Planificación y evaluación de un CIM. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;3:203-206.
297. Rodríguez Silva MJ y Alvarello ML. Demanda de Información en la Oficina de Farmacia. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;5:293-297.
298. Carneiro MC y Teixeira MM. "O Farmacéutico nas Escolas": Um projeto de intervenção na Comunidade (Portugal). Rev. O.F.I.L. 1991, 1;6:317-319.
299. Zuñiga OC, Prieto RV, Domecq JC, Vargas CM. Evaluación de un programa educativo en pacientes broncopulmonares y diabéticos. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;2:99-107.
300. Sarale S, Bartolini M, Izquierdo E, Fillinger E. Información a la madre del paciente pediátrico. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;5:316-320.
301. Sanhueza AM, Domecq C, Pinilla E, Apud JP. Evaluación del impacto de un programa educativo en pacientes ambulatorios que consumen analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;6:381-389.
302. Prieto Valencia R, Zuñiga Osorio C, Vargas Cvitanic M y Domecq Jeldres C. Análisis del impacto de un programa educativo en pacientes cardiópatas. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;1:24-29.
303. Costa Travassos de Rosa VH, Mesas do Rio Bacelar Lopez N. Sistema de comunicaciones formales na farmácia Hospitalar. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;1:16-22.
304. Pinilla E, Pezzani M, Miranda A. Evaluación de las necesidades de educación sobre medicamentos en los padres de familia. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;4:223-227.
305. García López JC. Consumo de información en los artículos originales publicados en la Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;2:1-13.
306. García Rodríguez MP, Cortijo Cascajares S, Escobar Rodríguez I, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada y López Coterilla A. Programa de educación sanitaria sobre medicamentos para pacientes externos del hospital. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:21-28.
307. Peña Marín J, Junchaya Yllescas A, Cerrón Siuce M, Alvarez-Risco A. Conocimiento de los factores relacionados con la gastritis en pacientes ambulatorios de la sierra de Perú. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;4:35-40.
308. Castillo García E, De Haro Pérez EM, López Castellano AC. Implantación de un programa de educación sanitaria y seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con diabetes tipo 2 en una farmacia comunitaria. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;3:43-54.
309. Puerta Fernández MC. ¿Publicidad al público de medicamentos de prescripción en Europa? No, en todo caso información. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;2:49-50.
310. Lazo-Roblejo Y, Lores Delgado D, Reyes Bolúa W. Uso racional de los medicamentos en Cuba desde 1959. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;2:71-74.
311. García Muñoz C, Cañamares Orbis I, Campo Angora M, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada A. Tratamiento con capecitabina oral: necesidades de información en prescriptores y pacientes. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;1:9-14.
312. Grunbaum J, Milano Gil A, Rapelius S, Sánchez EV. Valoración de la información que poseen padres de pacientes pediátricos internados en cuanto a la utilización de medicación en aerosol. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:249-254.
313. Ronchera-Oms CL. Errores de medicación inducidos por preparados intravenosos de aspecto semejante. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;5:344-345.
314. Macedo AF, Ribeiro J, Fonseca O, Casteloiro C. Desenvolvimento de um sistema de registro e análise de erros de medicação num hospital português. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;3:27-32.
315. Torres Silva FM. Caracterización de los errores de medicación en el Hospital San Pablo de Coquimbo (Chile). Rev. O.F.I.L. 2009, 19;4:35-40.
316. Giner Seguí C, Aznar Saliente MT, González Delgado M, Taléns Bolós A, Pardo López MA, Camacho Romera MD, Martínez Ramírez M. Curso interactivo sobre errores de medicación: utilidad y aceptación. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;4:41-46.
317. Martínez Iturriaga S, Barajas Santos MT, Alfaro Olea A, Aíbar Abad MP, Hurtado Gómez MF. Puntos de control para la prevención de errores de medicación citoestática. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:67-75.
318. Alonso Herreros JM, Gaspar Carreño M, Cercós Lleti AC, Delgado Sánchez O. Medicamentos peligrosos: una carrera de fondo. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:9-10.
319. Poveda Andrés JL, Valero García S, López Briz E, Villa Clérighes N. Pasado y futuro en el manejo de medicamentos peligrosos. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:11-14.
320. Valero García S, Villa Clérighes N, López Briz E, Borrás Almenar C, Escobar Cava P, Poveda Andrés JL. Implementación de un circuito seguro para la gestión integral de fármacos peligrosos en un hospital de tercer nivel. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:15-21.
321. Alonso Pérez L, Gomis Muñoz P, Ferrari Piquero JM. Dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos como forma segura de administración en unidades de hospitalización. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:23-27.
322. García-Lagunar MH, Martínez-Penella M, Chica-Marchal AM, Viney AC, Muñoz-García I, Mira-Sivrent MC. Implementation of new recommendations for handling hazardous drugs. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:29-32.
323. González-Haba Peña E, Gaspar Carreño M. Sistemas cerrados desde la preparación hasta la administración de medicamentos peligrosos. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:37-42.
324. Gaspar Carreño M, Márquez Peiró JF, Achau Muñoz R. Equipos de protección individual para el manejo de medicamentos peligrosos. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:44-56.
325. Sevillano Palmero ML, Almodóvar Carretón MJ, Hernández Jaras MV, Fernández Sánchez E, García Marco D, Herreros de Tejada A, Ferrari Piqueri JM. Estabilidad a temperatura ambiente de medicamentos de conservación en frigorífico. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;5:312-315.
326. García Ruiz A, Sirvent Ochando M, García Salom P, Marco Garbayo J, Ronda Beltrán J. Tiempo de validez de medicamentos termolábiles a temperatura ambiente. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;6:394-400.
327. Rabell Iñigo S, Argamasilla Molina MP, Tomás Ros E. Administración parenteral de antiinfecciosos: estabilidad. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;3:199-203.
328. Montejano O, Modamio P, Ferández-Lastra C, Mariño EL. Aspectos metodológicos en el estudio de estabilidad de medicamentos. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;1:31-36.
329. Bertuzzi HJ, Helou JH, Sakuda-Kaneko TM. Influencia de tensioactivos no iónicos na estabilidade de suspensões de ésteres de cloranfenicol e eritromicina. Rev. O.F.I.L. 1998, 8;1:17-26.
330. Carmona-Ibañez G, Ortega-García MP, Torres-Bondía FL, López-Briz E, Guevara-Serrano J. Estudio de la estabilidad de una solución oral de dexametasona. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;3:43-48.
331. Buontempo F, Lagomarsino E, Flandesio M, Mato G. Estabilidad de una solución oral extemporánea de clorhidrato de ciprofloxacin. Rev. O.F.I.L. 2000, 10;1:12-16.
332. Carmona-Ibañez G, Ortega-García MP, Torres-Bondía FL, López-Briz E, Guevara-Serrano J. Estudio de estabilidad de una solución oral de dexametasona. Rev. O.F.I.L. 2000, 10;1:62-65.
333. Pérez Menéndez Conde C, Delgado Silveira E, Bermejo Vicedo T, Gómez de Salazar López de Linares ME. Revisión de la estabilidad de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:55-62.
334. Ruiz MA, Morales ME, Atienza M, Gallardo V. Estabilidad de levotiroxina en formulación magistral de uso en pediatría. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;4:47-54.
335. Villalba-Moreno AM, Gil-Navarr MV, Cotrina-Luque J, Pérez-Moreno MA, Chamorro-De-Vega E. Estabilidad de la solución de gentamicina y heparina para sellado de catéter. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:86-90.
336. Achau Muñoz R, Gaspar Carreño M, Andrés Avilés S, Torrico Martín F, Beltrán Daudén G. Recomendaciones para garantizar la estabilidad de medicamentos fotosensibles. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;2:121-153.
337. Riestra Aroya AC, Berista Prado S, Fernández Llano L, Navarro Hernández C, Herández Santos D, Fanjul Bolado P, Merayo-Lloves J. Estudio de estabilidad de fenilefrina 1,5% intracamerular. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;2:159-170.
338. Moya-Gil A, Martínez-Gómez MA, Climente Martí M, Merino-Sanjuán M. Estudio de estabilidad de dexametasona como herramienta Lean para la mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente onco-hematológico. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;3:249-256.
339. Lozano Ortiz R, Mandas Beltrán M, Martínez Gorostiaga J, Gastón Años JF y Huarte Lacunza R. Estudio de utilización de medicamentos: análisis de gasto y consumo de medicamentos, mediante la clasificación ABC, y su aplicación en la gestión de stocks. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;4:245-249.
340. Domecq C, Álvarez D, González P, Pérez JL, Vargas M y Zuñiga C. Análisis beneficio/riesgo de los antimicrobianos en uso en un Servicio de Medicina (Chile). Rev. O.F.I.L. 1991, 1;6:320-325.
341. Caba Porras I, Fernández Feijoo MA, Hernández J, Martín Pozo JF, Rodríguez Lucas F y Cuerva Urrutia MM. Estudio de la evolución del consumo de antibióticos en un hospital regional. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;6:343-350.

342. Nunes de Freitas BA, Pereira Nunes ML. Utilización de analgésicos, antiinflamatorios, antiácidos y antagonistas H2. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;3:148-153.
343. Muñoz Antón LA, Cisneros Mairena X, Tremiña Reyes S, Orozco Sádigo J. Utilización de antibióticos en 11 áreas de salud de Nicaragua. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;4:211-218.
344. Miró G, Gutiérrez LM. Encuesta de Centros de Información de Medicamentos en América Latina. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;5:301-308.
345. Kravzov Jinich J, Altagracia Martínez M. Uso de los antihipertensivos en los sectores público y privado de México. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;6:370-378.
346. Buzo Sánchez L, Cobo García F, Caeán Fernández M, Rodríguez Castilla JC, Avila Alvarez JR, Escudero Santos I, Miguel del Corral M. Análisis farmacoepidemiológico de los antiinfecciosos utilizados en pacientes VIH(+) en el Hospital de Valme, Sevilla. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;6:379-383.
347. Díaz-Maroto Muñoz S. Análisis de la utilización de antiinfecciosos expresado en DDD/100 estancia-día en el hospital general penitenciario. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;3:186-192.
348. Alférez García I, Chacón Mariscal R, Socías Manzano MS. Utilización de medicamentos en hospitales. Grado de cumplimiento de la política de antibióticos. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;5:289-297.
349. Ortiz González M, Velasco Gutiérrez J. La medicación de los pensionistas: los medicamentos que no se consumen. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;6:374-380.
350. Jiménez Caballero E. Estudio epidemiológico de la utilización de medicamentos antihipertensivos en AP. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;2:88-93.
351. Areas VL. Análisis cualitativo y cuantitativo de la utilización de omeprazol intravenoso. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;2:99-103.
352. Jara V, Domecq C, Varas S, Zúñiga C, Tapia R. Evaluación del uso de cefalosporinas en un servicio de medicina. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;4:211-214.
353. Blasco P, Ronda J. Sobre la utilización de medicamentos y productos sanitarios. Programa de gestión de calidad (I). Su justificación por la realidad. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;1:37-42.
354. Blasco P, Ronda J. Sobre la utilización de medicamentos y productos sanitarios. Programa de gestión de calidad (II). Discusión de la metodología. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;1:43-50.
355. González Velasco JM, Viso Girovich J. Estudio de utilización de antibióticos en un Hospital Pediátrico mexicano. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;1:58-64.
356. Ruíz Rodríguez MM, Nieto Monteagudo C, Rodríguez Crespo Y, Luis Cañizares LE, Rodríguez Calderón AM. Estudio de la utilización thiopental y fentanyl en pacientes geriátricos. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;1:65-71.
357. Santos I, Penalva M, Estepa MJ, Cubero JJ, Fruns I, Liso J. Estudio de utilización de fosfato oral en pacientes con trasplante renal. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;2:32-34.
358. Allende Bandrés MA, Carcelén Andrés J, Viñuales Armengol IC, Agustín Ferrández MJ, Izuel Rami M, Navarro Aznárez H. Utilización de Palivizumab en la profilaxis de la infección por Virus Respiratorio Sincitial. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;3:41-52.
359. Pereira JM. Utilización clínica dos radiofármacos. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:27-32.
360. Agustín Ferrández MJ, Carcelén Andrés J, Arrieta Navarro R, Urbina Sanz E, Villar Fernández I, Mendaza Beltrán M. Evaluación del uso de drotrecogina alfa en un hospital terciario. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;2:25-34.
361. Bandrés Liso AC, Fidalgo García L, Doménech Senra P. Utilización de nuevos medicamentos en un Área de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: en el año 2004. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:24-37.
362. Oya Álvarez de Morales B, Barbero Hernández MJ, Toledo López A, Aranda García J, Hornero Ureña F, Ramírez Huerta JM. Utilización de Filgrastim en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE). Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:24-33.
363. Moreno-Díaz R, Eiros-Bouza JM. Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:37-48.
364. Correira De Brito D, Queiroz G, Gomes Valli C, Assunção Costa L. Perfil de utilização de antimicrobianos de reserva terapêutica em um hospital privado de Brasil. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;2:23-30.
365. Elizondo Armendáriz JJ, Lasanta García PJ. Utilización de clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento: Evaluación de su efectividad y seguridad. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;1:15-20.
366. Miranda D, Fernández M, Backhouse N. Evaluación de las propiedades cicatrizantes de Buddleja globosa Hope. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:31-39.
367. Fidalgo L, Gangoso AB. Evolución del consumo de antibióticos en un Área Sanitaria de la Comunidad de Madrid desde el año 2004 a 2008. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;3:25-35.
368. Vélez Díaz-Pallarés M, Pérez Menéndez-Conde C, Sánchez Cuervo M, Bermejo Vicedo T. Consumo de medicamentos de uso compasivo en un hospital general. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;3:36-43.
369. Vázquez M, Iade B, Duré C, Boronat A, González N, Tchekmedeyan A, Oteiza D, Maldonado C, Caligaris L, Fagioliño P, Cohen H. Estudio de utilización de omeprazol y ranitidina en el Hospital Universitario de Uruguay. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;4:47-54.
370. Versali NA, Amadei JL. Uso de medicamentos não aprovados para pediatría em hospital público. Rev. O.F.I.L. 2010, 20;1-2:45-52.
371. De Amuriza Chicharro N, Gastalver Martín C, Serrano Garrote O, Ferrari Pi-querido JM, Herreros de Tejada López-Cotterilla A. Uso de daptomicina en relación con sus indicaciones aprobadas. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;2:63-70.
372. Aguilar De Leyva A, Caraballo Rodríguez I, Herrera Carranza J. Estudio de la utilización de fármacos antipsicóticos en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:92-102.
373. Alviz Amador A, Caraballo Marimon R, Ochoa Narváez O. Efectividad de antiparasitarios en niños con parasitosis intestinales de un hospital de Cartagena (Colombia). Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:157-162.
374. Aguilar-De-Leyva A, Caraballo Rodríguez I, Herrera Carranza J. Estudio de la utilización de medicación concomitante al tratamiento antipsicótico en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:163-170.
375. Gómez Pérez M, Castillo Bazán E, Bonilla Porras M, Saavedra García I. Revisión de la indicación y la eficacia de citostáticos orales en un hospital de tercer nivel. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:171-176.
376. Campos Fernández de Sevilla MA, González Martín-Moro J, Dorronzoro Rámirez E, Pilo de la Fuente B. Colirio de cocaína, no tan lábil. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;1:25-26.
377. Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Análisis de la utilización clínica y coste de daptomicina y tigeciclina en un hospital general de especialidades. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:55-64.
378. Esper Silva MC, De Carvalho Mastrianni P. Selección del tratamiento farmacológico en el estado de mal epiléptico en niños. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:79-84.
379. Silva Castro MM. Análisis cualitativo de la experiencia farmacoterapéutica: el caso del dolor tratado con medicamentos como fenómeno abordable desde la antropología de la salud. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;3:11-122.
380. Fernández Cardozo AE, Vega EM, Uema SA N. Análisis del consumo de albúmina en un hospital público de la provincia de Salta (Argentina). Rev. O.F.I.L. 2012, 22;4:166-171.
381. Gil del Valle L, González Nuñez I, Díaz Jidí M, Bermúdez Alfonso Y, Hernández Requejo D, Abad Lamoth Y. Evaluación de pacientes pediátricos VIH/Sida. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;4:172-183.
382. Castro Espinosa J, Damaira Alejandra Patiño C, Carabali VA. Estudio de utilización de antibióticos a partir de las ventas en droguerías en una comuna de Santiago de Calí (Colombia). Rev. O.F.I.L. 2012, 22;4:184-190.
383. Danneris Lores D, Yaily Lazo R. Descripción del consumo de medicamentos herbolarios en la Farmacia Principal Municipal Santiago de Cuba. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;2:54-62.
384. Pérez Serrano R, Fernández Esteban E, Cortés Puch I, Molina García T, Sánchez-Rubio Ferrández J. Estudio de eficacia y tolerabilidad de una nueva formulación de antibióticos para la descontaminación digestiva selectiva. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;1:17-23.
385. Ramírez Roig C, Velasco Costa J, Olmos Jiménez R, Muñoz Contreras MC, Vicente Sánchez S, Díaz-Carrasco MS. Perfil de utilización y toxicidad asociada a raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:257-265.
386. Ruiz-Gutiérrez J, Alonso-Castro V, Catena-Rallo P, Roustán-Gullón G. Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:223-230.
387. Gómez Valbuena I, Cortijo Cascajares S, Alioto D, Goyache Goñi MP, Ferrari Piquero JM. Análisis del uso de anticuerpos monoclonales en cáncer colorrectal metastásico. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:85-90.
388. Gallego Muñoz C, Suárez Carrascosa FJ, Moyano Prieto I, Romero Hernández I, García Martín F, Manzano Martín MV. Alteraciones del potasio plasmático en pacientes mayores de 65 años: análisis de fármacos potencialmente implicados y de recomendaciones farmacéuticas aceptadas en pacientes hospitalizados. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:107-112.
389. Fernández Lisón LC, Pérez Puente P, Martín Ruiz C. Estudio de utilización de linezolid y daptomicina. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;2:127-130.
390. Gómez Rodríguez L, Albornoz López R, Giménez Gómez R. Análisis de una serie de casos tratados con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;3:175-184.
391. Almarchel Rivadeneira M, García Molina O, Tomás Luiz A, Muñoz Contreras MC, Menéndez Naranjo L, De La Rubia Nieto A. Estudio comparativo de la efectividad de adalimumab e infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;2:187-192.
392. González De La Fuente GA, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, González García J, García Gil S, González Perera I. Análisis comparativo de efectividad y seguridad entre infliximab marca de referencia e infliximab biosimilar. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;3:280-284.
393. Ruiz Jiménez MM, García Molina O, Martínez Martínez JA, De La Rubia Nieto MA. Estudio de efectividad y seguridad de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab y etanercept) en pacientes ancianos con artritis reumatoide. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:327-334.
394. Alonso Dominguez MT, Nájera Pérez MD, Soria Soto M, Titos Arcos JC, León Villar J, Sánchez Catalicio MM. Evaluación de la efectividad y seguridad de regorafenib en la práctica clínica habitual. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:335-340.

395. Díaz Rangel M, Lerma Gaude V, Domingo Chiva E, Sánchez Rubio F, Montenegro Martínez N, Marco del Río J. Pirfenidona en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática: experiencia de uso. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:341-346.
396. Seisdedos Elcuaz R. Estudio de utilización de parches de lidocaína al 5%. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:406-407.
397. Alaón Pardo MM, Áreas del Águila VL, Cuadra Díaz JL, Paulino Huertas M, Ariza Hernández A, Rodríguez Martínez M. Utilización de fármacos biológicos en artritis reumatoide: monoterapia y terapia combinada. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:129-136.
398. Faus Soler MT, Koninkx Cañada M, López-Montenegro Soria MA, Marco Garbayo JL, Pérez Castelló I, Bourgon Baquedano L, Peiró Barber E. Efectividad, seguridad y coste de la terapia oncológica en pacientes con cáncer de mama metastásico en la práctica clínica. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:137-145.
399. Bento Martins CM. Rastreabilidad de medicamentos hemoderivados. Legislación e procedimientos. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:146-155.
400. García Gil S, Gutiérrez Nicolás F, Ramos Díaz R, Nazco Casariego GJ, Carrillo Palau M. Implicación clínica de la farmacogenética de Tiopurina-metiltransferasa y Nudix-hidrolase 15. A propósito de un caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:156-158.
401. García-Quintanilla L, Otero-Barreiro MC, González-Barcia M, Virgos-Lamela A, Rodríguez-Prada M, Lamas MJ, Fernández-Ferreiro A. Estudio de la Utilización, Eficacia y Seguridad de la Solución de Burow en el tratamiento de la flebitis. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;3:199-202.
402. Cornejo Uixeda S, Quintana Vergara B, Sánchez Alcaraz A. Análisis de la utilización de medicamentos biosimilares. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:81.
403. Alberola Gómez-Escolar C, Cruz Martos E, Cruz Cruz T, Sáenz Calvo A, González Alvarez A, Pérez Cayuela P y Puerta Fernández MC. Farmacovigilancia en Atención Primaria: experiencia en un Centro de Salud. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;2:85-88.
404. Ronda Beltrán J, Marco Garbayo JL, García Salom P, Sirvent Ochando M. Atenocumarol de 1mg: un ejemplo de farmacovigilancia galénica. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;3:141-142.
405. Vidal MC. El sistema español de farmacovigilancia y los convenios autónomos sobre farmacovigilancia. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;1:28-36.
406. Sánchez Gómez E. Estudio de farmacovigilancia en 20 pacientes tratados con etanercept. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:29-34.
407. Calle G, Rousseau M, Lemos N. Farmacovigilancia intensiva: Detección de anemia hemolítica inducida por cefalosporinas. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:24-33.
408. Miquenz M, Bellucci S, Betti P, Torselli M, Frutos E, Staneloni M, Vecchio G, Greco A, Longarini V, Maffione L, Kanenguiser P, Filinger E, Bocchio S. Evaluación del uso de vancomicina en pacientes adultos. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;3:22-27.
409. Madurga M. La Farmacovigilancia en la Unión Europea: ¿algo está cambiando? Rev. O.F.I.L. 2013, 23;1:5-7.
410. Carvalho Mastroianni P. Farmacovigilância: para a promoção do uso correto de medicamentos. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;3:85-86.
411. Madurga Sanz M. Farmacovigilancia, la "madre" de todas las vigilancias. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:201-204.
412. Madurga Sanz M. Retos en la farmacovigilancia del siglo XXI, camino del 2030. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:328-330.
413. Gallego Muñoz C, Rodríguez Ramallo H, Soriano Martínez M. Denosumab y fracturas vertebrales asociadas: importancia de la farmacovigilancia y la información al paciente. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:167-168.
414. Escrivá Muñoz J, Cercós Lleti AC. Farmacoeconomía: estudio de la eficacia en profilaxis antibiótica en cirugía. Análisis de Costes. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;2:130-136.
415. Barreda MD. Gestión económica farmacéutica mensual. Un método para la contención del gasto y buen uso de medicamentos. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;2:94-98.
416. Ferriols R, García J, Ibáñez E y Lanuza A. Estudios coste-efectividad de un colirio de mitomicin C frente uno de tiotepa para la prevención de recidivas tras la extirpación del pterigón. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;3:147-151.
417. Collazo MM, Haedo W. Evaluación económica comparativa de los Tratamientos Quimioterapéuticos Antiuclerosos. Rev. O.F.I.L. 1998, 8;1:27-33.
418. Rodríguez Márquez M. Análisis de Costos Variables Totales en una Cooperativa de Hospitales de Colombia. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;2:35-45.
419. Quinaz C, Cobrado N, Aperta J. Análise de redução de custos entre duas alternativas biotecnológicas para tratamento da artrite reumatóide. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;1:31-35.
420. López Palomino J, Ramos Guerrero RM. Bajada de precios máximos: Estimación del impacto sobre el gasto en recetas en un distrito sanitario. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:15-19.
421. Rodríguez Escolar C, Fidalgo García L. Utilización e impacto económico de los medicamentos para EPOC y asma en Atención Primaria de Madrid (1996-2002). Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:29-40.
422. Such Díaz A, Sánchez Gil C, Ferrari Piquero JM, Herreros De Tejada, A. Evaluación farmacoeconómica de Pegaptanib versus Ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;3:16-19.
423. Sánchez-Rubio Ferrández J, Rodríguez Vargas B, Lozano Esteban MC, Iglesias Peinado I, Sánchez-Rubio Ferrández L, Moreno Díaz R. Reducción del gasto en cáncer disminuyendo el desperdicio en drogas. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;4:145-151.
424. Borrás-Blasco J, Lazaro Perona C, Casterá E, Gracia-Pérez A, Rosique-Roles JD, Abad FJ. Clinical and economic impact of the use of Adalimumab 40mg every three weeks or once monthly, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:205-212.
425. Titos Arcos JC, Selvi Sabater P, Rizo Cerdá AM, Ruiz Merino G. Efectividad, seguridad y coste de abiraterona en cáncer de próstata. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:266-273.
426. Gómez Gómez D, Colón López de Dicastillo A, Ochagavía Sufrategui M, Valero Domínguez M. Estimación del coste real de las terapias anti-TNF en enfermedades reumáticas. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:91-100.
427. Nuñez GE, Ortega AC. Evaluación económica para la implementación de una unidad de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea Centralizada. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;1:67-78.
428. Martiarena Ayestarán A, Martínez Martínez C, Mínguez Cabeza AC. Estudio del coste de las terapias biológicas en patologías reumáticas según práctica clínica de un hospital. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;2:181-186.
429. González García J, Madueño Alonso A, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Valcárcel Nazco C, González De La Fuente GA, García Gil S. Análisis farmacoeconómico de las infecciones complicadas de la piel y partes blandas con ceftarolina o la combinación de vancomicina y aztreonam en España. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;2:193-200.
430. Gimeno-Ballester V, Larrode Leciñena I, Izuel Rami M, Abad Sazatornil R. Metaanálisis en red y análisis de minimización de costes del uso de heparinas de bajo peso molecular en cirugía ortopédica. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;3:225-234.
431. Bautista Castro MA, Betanzos Ibáñez E, Ruiz Padilla AJ, Castro Bear V, Balderas Gómez FL, Zúñiga Lemus O. Estudio Farmacoeconómico de medicamentos colectados en la comunidad de Teotitlán de Flores Magón Oxaca. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;3:285-293.
432. López Tricas JM, Álvarez De Toledo Bayarte A. El dilema de los elevados precios de algunos medicamentos. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;3:315-316.
433. Lázaro Cebras A, Cortijo Cascajares S, Goyache Goñi MP, Ferrari Piquero JM. Impacto económico de la utilización de trastuzumab subcutáneo en un hospital de tercer nivel. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;3:233-237.
434. Díez López I, Sarasua Miranda A, Lorente Blázquez I, Mínguez AC, Martínez Martínez C. Análisis de costes y pérdida de hormona de crecimiento según presentación en la población pediátrica. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:103-108.
435. Yanes Sánchez P, Ramos Diaz R, García Gil S, Hernández Guerra M, Nazco Casariego J, Morales Arraez D, Gutiérrez Nicolás F. Análisis de costes de dos estrategias para el cribado del VHC: determinación de carga viral directa vs. test de anticuerpos anti-VHC. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:187-189.
436. Fernández Redondo D, Caro Teller JM, Oríguen Sabater J, Nieves Sedano M, Ferrari Piquero JM. Utilización, eficacia y seguridad de fidaxomicina en el tratamiento de la diarrea asociada a Clostridium difficile. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:190-195.
437. Rodríguez-Ferreras A, Zapico-García I. Estudio de minimización de costes en el tratamiento del cáncer de mama HER2+: trastuzumab IV vs. SC. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:196-200.
438. Villareal Ríos E, Montoya Hernández MA, Vargas Daza ER, Cervantes Becerra RG, Galicia Rodríguez L: Martínez Gonzalez L. Costo efectividad de insulina lispro protamina (NPL) vs. combinación de insulina NPH + insulina rápida. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:221-226.
439. Prado-Mel E, Jiménez-Guerrero I, Seisdedos Elcuaz R, Roldán Barrera MG, Bautista Paloma FJ. Análisis del impacto económico, de consumo y de calidad en el uso de los medicamentos, tras la implantación de la prescripción electrónica y de un sistema automatizado de dispensación. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;4:301-311.
440. Sierra-Sánchez JF, Bravo Toledo R, González-Carracosa Vega T. Clodipogrel genérico. ¿Peores resultados y mayores costes sanitarios? Los datos no dicen eso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;4:359-360.
441. Alfonso Galán MT y Puerta Fernández, MCr. Autoevaluación social, económica y profesional del Farmacéutico comunitario. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;5:298-303.
442. Terol E. Farmacéuticos de Atención Primaria: un nuevo reto. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;5:304.
443. Gattari MA, Davide MB, Albertal J, Santander V, Pastorí H, Parodi JC. Gestión de farmacia: una experiencia positiva en el mejoramiento continuo de la calidad, la organización y la rentabilidad de los servicios de farmacia institucional. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;4:248-253.
444. Fernández Manzano E, Fernández Monagas SA, González Quesada L, Henriquez Rodríguez RD, Iñiguez Rojas L. Exploración de la disponibilidad de los servicios farmacéuticos comunitarios cubanos. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:15-20.
445. Pibernat-Mir L, Ventura-García L, Silva-Castro MM. La farmacia comunitaria como espacio de atención en salud. Una mirada desde el pluralismo asistencial. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;4:152-163.
446. Nunes S, Morgado S, Morgado M. Preparação da Farmácia Comunitária para a consulta do viajante. Elaboração de kits de medicamentos tendo como destino países lusófonos. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:97-100.
447. Álvarez-Risco A, Del Aguilá-Arcentales S. Sostenibilidad en salud en las farmacias comunitarias. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;2:147-148.

448. Aguilar Santamaría J. La continuidad asistencial del paciente. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:155-156.
449. Pol Yanguas E, Navarro Polo J, Escobar Cava P, Aznar Saliente T, Orengo García F. Estudio de la relación nivel plasmático-dosis para el fenobarbital oral en pacientes psiquiátricos adultos. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;1:34-39.
450. Ordovás Baines JP, Jiménez Torres NV y Abad Gimeno FJ. Evaluación de la exactitud de métodos predictivos en farmacocinética clínica. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;2:115-121.
451. Díaz JM y Fos D. Variabilidad interindividual en farmacocinética. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;3:189-195.
452. Gallardo V, Ruiz MA, Perera A y Delgado A. Estudio farmacotécnico de granulados: factores que incluyen en el proceso de liberación. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;4:233-236.
453. Pol E, Vizoso MJ, Lares M y Más F. Relación entre aclaramiento plasmático de fenobarbital y edad en adultos. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;4:237-241.
454. De los Santos-Carvallido C, Vignale R, Saldombe C. Farmacia Clínica de las alteraciones farmacocinéticas resultado de las neoformaciones hiperparakeratosicas superpuestas sobre las lesiones y de las modificaciones de la barrera epitelial en los procesos papuloespamiosos crónicos. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;3:165-173.
455. Vinograd M, Flinger E. Déficit nutricional según la cinética y el metabolismo de los fármacos. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;4:245-249.
456. Ronchera CL, Ordovás JP, Rosique MD, Cánovas A, García M, Cano D, Juan J, Jiménez NV. Evaluación médica del informe farmacocinético-clínico para pacientes pediátricos ambulatorios. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;6:390-393.
457. Blanco S, Filinger E. Pasaje de drogas a través de la barrera hematoencefálica. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;6:401-405.
458. Orosa E, Payssé H, Mérola J, Fagiolino P, Piñeyro L. Incidencia de cinética de eliminación no lineal en el ajuste posológico con teofilina. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;1:18-21.
459. Vázquez M, Fagiolino P, Cerdá MF. Monitorización farmacocinética de antiepilepticos en el Hospital Universitario de Uruguay. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;2:108-116.
460. Maldonado WT, Miranda Massari JR. Farmacocinética aplicada: conceptos básicos. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;3:216-218.
461. Steeman G, Goyanes L, Bregní C. Estudio comparativo de la difusión de piroxicam en cremas y geles a través de membrana sintética. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;4:256-258.
462. Maldonado WT, Miranda Massari JR. Farmacocinética aplicada: teofilina. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;4:264-273.
463. Miranda Massari JR, Maldonado W. Farmacocinética aplicada: aminoglucósidos. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;6:397-408.
464. Miranda Massari JR y Maldonado WT. Farmacocinética aplicada: fenitoína. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;1:42-54.
465. Calatayud O, Sánchez A, Rius F y Castells X. Variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de teofilina en pacientes en estado crítico según el modelo cinético utilizado. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;4:187-192.
466. Panadero MD, Aumente MD, Pérez JL, Villegas MJ, Álvarez J. Análisis de la variación concentración/dosis de ciclosporina en el período postoperatorio. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;2:66-70.
467. Chicano PV, Monte E, Sánchez S, Díaz M, García-Pellicer J, Gallego C. Análisis crítico de las preparaciones de uso oftálmico en una sección de farmacocinética. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;3:161-168.
468. Peretta MD, Prados SG, Filinger EJ. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de pacientes con trasplante. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;3:182-188.
469. Mariño EL, Modamio P, Montejo O, Lastra CF. Farmacia clínica, farmacocinética y administración de medicamentos. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;4:258-270.
470. Sánchez-Alcaraz A. Eficiencia de la monitorización de niveles plasmáticos de medicamentos. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;4:282-287.
471. Monte E, Jiménez NV. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la profilaxis antibiótica en cirugía. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;1:80-86.
472. Rodríguez-Márquez M. Aplicación de un programa de simulación de modelos de farmacocinética básica aplicada a nivel de pregrado. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:132-141.
473. García J, Domecq C, Moreno T, Zuñiga C, Olave R. Análisis farmacocinético de la implementación y funcionamiento de una unidad de elaboración de nutrición parenteral. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3-4:212-219.
474. Falcão A. Farmacocinética Clínica: a experiência Portuguesa. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;2:60-64.
475. Mariño Hernández EL. Desarrollo y nuevas tendencias en farmacocinética clínica. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;3:66-82.
476. Alberto Benavent MJ, Arroyo Domingo E, Lasso De La Vega Girona MC, García Salom P, Selva Otaolaurrech J. Determinación plasmática de digoxina: Mantenimiento de muestras a temperatura ambiente. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;4:54-60.
477. López Castellano AC, Bertolín Olmos B, Jiménez Torres NV. Determinación de ritonavir e indinavir en plasma mediante cromatografía líquida de alta eficacia. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;2:46-53.
478. Bramuglia G, Zylbersztajn B, Rubio M, Cáceres Guido P, Moroni A, Díaz A, Imventarza O, Mato G. Farmacocinética de vancomicina en pacientes pediátricos con trasplante hepático. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;2:68-72.
479. Vázquez M, Boronat A, Olano I, Sánchez S, Mújica P, Fagiolino P. Seguimiento de las concentraciones de ciclosporina en dos pacientes trasplantados renales. *Rev. O.F.I.L.* 2002, 12;2:12-19.
480. Bramuglia G, Zylbersztajn B, Rubio M, Cáceres GP, Moroni A, Díaz A, Ferrara M, Demirdjian G, Mato G. Farmacocinética de la amikacina y vancomicina en pacientes pediátricos quemados. *Rev. O.F.I.L.* 2002, 12;2:67-71.
481. Bramuglia G, Zylbersztajn B, Currás V, Rubio M, Cáceres Guido P, Moroni A, Díaz A, Ferrara M, Demirdjian G, Mato G. Farmacocinética de Amikacina y Vancomicina en pacientes pediátricos quemados. *Rev. O.F.I.L.* 2003, 13;1:36-42.
482. Ercilla Liceaga M, Arizabalaga Arizabalaga MJ, Irastorza Larburu B, Liceaga Cundin G, Fernández González I, Andueza Granados K, Barcia Romero MJ. Estudio básico para la instauración de una unidad de farmacocinética clínica. *Rev. O.F.I.L.* 2004, 14;2:13-22.
483. Rodríguez Bayón AM, Andrés Guerrero V. Influencia del metabolismo cutáneo en la administración de fármacos a través de la piel. *Rev. O.F.I.L.* 2005, 15;3:25-30.
484. Rodríguez Bayón AM, Trujillo Cáceres S. Modelos matemáticos para evaluar la absorción transdérmica de principios activos formulados como parches. *Rev. O.F.I.L.* 2007, 17;4:41-45.
485. Rodríguez Bayón AM, Trujillo Cáceres S. La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 1: la piel, su estructura y funcionamiento. *Rev. O.F.I.L.* 2008, 18;4:49-54.
486. Rodríguez Bayón AM, Trujillo Cáceres S. La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 2: Tendencias y novedades en parches como sistemas de liberación transdérmica. *Rev. O.F.I.L.* 2009, 19;1:23-28.
487. Escudero-Ortiz V, Duart-Duart MJ, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Determinación de doxorubicina, epirubicina y daunorubicina en plasma humano mediante HPLC. *Rev. O.F.I.L.* 2012, 22;1:15-24.
488. García Martínez T, Bellés Medall MD, Ferrando Piqueres R, Gallego Iglesias B, Liñana Granell C, Ibañez Benages E. Monitorización farmacocinética y respuesta clínica de adalimumab en reumatología. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;3:139-148.
489. Alonso Herreros JM, Escudero Galindo DM, Bernal Montañés JM. Monitorización de la función renal y hepática en pacientes tratados con dronedarona. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;2:123-126.
490. Gómez-De Rueda F, Gordon-Santiago MM, Tena-Sempere ME. Comparación del comportamiento sérico de HE4 y CA125 como marcadores tumorales en cáncer epitelial ovárico. Análisis de doce casos clínicos. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;1:23-30.
491. Toscano-Guzmán MD, Santos-Rubio MD, Poyatos-Ruiz LL, Gil-Navarro MV. High-doses of methotrexate in osteosarcoma. Does it adjust to a real body surface area? *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;1:88-95.
492. Guiñedo-Gil AB, Herrera-Hidalgo L, Cantillana-Suárez MG, Sánchez-Pedrosa A, Saborido-Cansino C. Adecuación de dosis de anticoagulantes orales directos en un Área de Gestión Sanitaria. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;1:23-28.
493. Martínez-Romero GJ, Nagore Gallego MD, Gómez Marín R, Serrano Olaizola A. Pharmacokinetic monitoring in ambulatory treatment with teicoplanin for chronic knee prosthetic infection. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:253-256.
494. López Aspíroz E, Collados Arroyo V, Muñoz Buil R, Pascual Martínez A. Sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas: monitorización farmacocinética integrada en la historia clínica electrónica. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:164-166.
495. Alaño Pardo MM, Proy Vega B, Roncero García-Escribano O, Valenzuela Gámez JC. Monitorización farmacocinética de niveles superterapéuticos de adalimumab en paciente con enfermedad de Crohn. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:347-350.
496. Valverde Molina E, Agudo Martínez MA, González Sánchez JM, Martín Sánchez MS, Barbero Hernández MJ y García Martínez E. Formulación de un gel hidroalcohólico de 17-betaestradiol. Estudio de estabilidad. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;2:89-94.
497. Goyanes L, Steeman G, Bregní C y Quiroga G. Diseño y evaluación de un comprimido de liberación diferencial de Amoxicilina-piroxicam. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;4:223-226.
498. Pereira dos Santos E, Freiman de Souza Ramos M, Brasil Bizarri CH. Evaluación de la utilización de extracto de propóleo en preparaciones antisolares. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;3:160-164.
499. De Curtis ML, Franceschi O, De Castro NJ. Calidad microbiológica de cremas y lociones faciales elaboradas en Venezuela. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;4:219-224.
500. Llopis MJ, Marfagón N, Herreros de Tejada A. Formulaciones tópicas de anestésicos locales: crema Emla. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;2:93-100.
501. Llopis MJ. Formulaciones tópicas de anestésicos locales (II): solución TAC. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;1:51-57.
502. Trumper S, Navarrete J. Diseño de una base de datos para una identificación rápida de formas farmacéuticas sólidas (Comprimidos, Cápsulas Grageas). *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:106-113.
503. Martínez-Granados F, Martínez-López M, Martínez-Romero F. Elaboración de fórmulas magistrales en una farmacia comunitaria: memoria anual. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;1:1-13.
504. Martínez Atienza J, Valdivia Heredia ML, Atienza Fernández M. Solución de enalapril para utilización en pediatría. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;1:43-48.
505. Martínez Fernández-Llamazares C, Giménez Manzorro A, Lobaro Matilla E,

- Barrueco Fernández N, Durán García E, Sanjurjo Sáez M. Guía Metodológica de adecuación de las áreas de farmacotecnia a la nueva legislación sobre formulación en los servicios de farmacia hospitalaria en España. *Rev. O.F.I.L.* 2004, 14;4:31-36.
506. Méndez Esteban ME, Antequera Rodríguez-Rabadán J, Puebla García V, Pardo de Torres J, Gallego Lago V, Herreros de Tejada A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. *Rev. O.F.I.L.* 2006, 16;4:15-28.
507. Clares Naveros B, Ruíz Martínez MA, Gallardo Lara V, Morales ME. Formulación magistral en el tratamiento personalizado de algunas patologías frecuentes en geriatría. *Rev. O.F.I.L.* 2007, 17;2:31-38.
508. Méndez Esteban ME, Antequera Rodríguez-Rabadán J, Puebla García V, Pardo de Torres J, Gallego Lago V, Herreros de Tejada A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. *Rev. O.F.I.L.* 2008, 18;2:43-55.
509. Alonso Herreros JM. Seguridad del paciente y farmacotecnia hospitalaria. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;1:7-9.
510. Grunbaum Julia E, Lopez Holtmann G, Elesgaray R. Determinación de osmolalidad de formas farmacéuticas líquidas orales. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;2:76-79.
511. Galván-Banqueri M, Santos-Rubio MD, Espejo-Gutiérrez de Tena E, Espinosa-Bosch M, Vega-Coca MD, Alfaro-Lara ER. Análisis modal de fallos y sus efectos aplicado a la elaboración de fórmulas magistrales. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;2:95-102.
512. Sánchez-Gundín J, Barreda-Hernández D, Mulet-Alberola A, Muñoz-Sánchez MM, Martínez-Ortega P, Santos-Roldán L. Capecitabina formulación innovadora y genérica: perfil de seguridad. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:197-204.
513. Fuentes Irigoyen R, Tornero Torres O, Tejada González P. Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficiales. *Rev. O.F.I.L.* 2018, 28;1:62-76.
514. Varela-Rey I, Mondelo-García C, De la Iglesia-García D, San Bruno-Ruz A, Monteserín-Ron L, García-Salom P, González-Barcia M, González-López J, Domínguez-Muñoz E, Zarra-Ferro I, Otero-Espinar FJ, Fernández-Ferreiro A. Aspectos galénicos de las soluciones de inyección submucosa para su utilización en polipectomía endoscópica. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:131-139.
515. Huerga Martín I, Mena Babiano F. Creación de una unidad funcional de farmacia en un Hospital del Insalud, centro de referencia de la Atención Especializada de un Área de Salud. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;4:232-238.
516. Osorio de Castro CGS, Carvalho RM, Ribeiro DCS, Pita ACM. Solucoes Iodadas: uma experiência de controle da qualidade no contexto hospitalar. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;2:59-69.
517. Aparici JV, Cercós AC, Escrivá J, Sanahuja M, Marqués MR, Gallego C. Gestión de stocks de medicamentos antídotos en un hospital terciario. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;2:70-77.
518. Martí C, Caro L. Seguimiento y control del stock fijo de medicamentos en botiquines de planta. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;4:181-185.
519. Mendaza M, Palomo P, Huarte R, Idoígo A, Navarro H. Evolución de las actividades del Servicio de Farmacia de un hospital de 1.400 camas. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;4:228-233.
520. Moncín CA, Palomo P, Abad B, Rebollar E. Toxicidad del aluminio presente en las soluciones de albúmina en pacientes con insuficiencia renal. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:187.
521. Jiménez P, Domezq C, Zúñiga C. Costo de internación de pacientes femeninas en los servicios básicos del Hospital San José. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3:4:220-227.
522. Castañeda V, Ortiz S, Domezq C. Implementación y evaluación de las Farmacias Periféricas en los servicios de urgencia de la región metropolitana. *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;1:11-16.
523. Santos Marcelo M, Valdés Rodríguez Y, León Auz T, Huriado Pérez A, Santos Marcelo R, López Pedraza G. Estudio de la antibioticoterapia en pacientes hospitalizados con neumonía. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;2:30-39.
524. Cerezo A. A Farmácia Hospitalar e o futuro. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;4:61-69.
525. Cercós Lletí AC. El servicio de farmacia hospitalaria como empresa de servicios. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;4:70-72.
526. Bermejo Vicedo M<sup>º</sup>T. Cuidados farmacéuticos en los hospitales. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;4:73-76.
527. Cortéz García E, Rodrigo Montalt A, Carbalal de Lara JA, Carmina García PM, Font Noguera I. Análisis global de la calidad en un hospital terciario. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;3:25-33.
528. García P, Campo M, Escobar I, Ferrari JM, Herreros de Tejada A. Memoria de un servicio farmacéutico de hospital: algo más que números. *Rev. O.F.I.L.* 2002, 12;3:31-36.
529. Martín Clavo S, Estepa Alonso MJ, Rangel Mayoral JF, Liso Rubio FJ. Integración del farmacéutico hospitalario en un centro socio-sanitario. *Rev. O.F.I.L.* 2006, 16;2:46-53.
530. Sepúlveda ME. Modelo de Gestión de la Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador en la red asistencial. *Rev. O.F.I.L.* 2009, 19;2:40-44.
531. Ventura Cerdá JM. Nuevos retos en la farmacia hospitalaria española. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;4:205-206.
532. Monte Boquet E, Juárez Giménez JC, Fernández Lisón LC. Farmacia hospitalaria 2.0: quedarse fuera no es una opción. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;2:71-72.
533. Mulet Alberola AM, Martí Gil CM, Mejía Recuero M, Martínez Valdivieso L, Marcos Pérez G, Barreda Hernández D. Calidad de vida profesional del personal de los Servicios de Farmacia Hospitalaria del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;2:77-84.
534. Calleja Hernández MA. Farmacia Hospitalaria, ampliando horizontes. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;1:9-10.
535. González Bermejo D, Testillano Tarrero ML, Soler Company E. Benchmarking en gestión sanitaria. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria de España en comparación con Reino Unido. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;1:11-18.
536. García B. La recertificación del especialista en Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;4:237-238.
537. Pérez-Díez C, Real Campaña JM, Idiopé Tomás A, Vinués Salas C, Abad Sazatornil MR. Evolución de la calidad de vida profesional percibida en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;3:257-263.
538. Smith Rodríguez MR. Nuevos desafíos: el rol del farmacéutico hospitalario frente al cambio climático. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:411.
539. Lázaro López E, Rodríguez Ferreras A, Zapico García I, Velasco Roces L. Terapia celular y la farmacia hospitalaria: un nuevo reto. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;1:73-76.
540. Legreid Dopp A, Martin C.Y. Ensuring well-being and resilience in Health System Pharmacy. An Editorial Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;2:83-84.
541. Álvarez-Díaz A. Una Guía para lograr un Servicio de Farmacia Hospitalaria más humanizado. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;2:85-86.
542. Delgado Sánchez O. La capa de azúcar. Una visión de la Farmacia Hospitalaria en el año 2020. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;3:171.
543. García Pellicer J. La década prodigiosa de la Farmacia Hospitalaria. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;3:173-174.
544. Alonso Domínguez MT, Alonso Herreros JM, Abellón Ruiz J. Desarrollo autonómico de las normas de correcta fabricación y su influencia en la Farmacia Hospitalaria. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;3:210-215.
545. Huerta Olvera SG. Presentación del libro "Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Conceptos, aplicaciones y ejemplificación de casos". *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;4:330.
546. Álvarez Criado J, García-Trevijano Cabetas M, Jiménez Nácher I, Moreno Ramos F, González Fernández MA, Herrero Ambrosio A. Evaluación del servicio de entrega de medicación a domicilio desde la Farmacia Hospitalaria durante la pandemia COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:193-199.
547. Gutiérrez Nicolás F. Unidades de Investigación Hospitalarias. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;1:11.
548. Montero Delgado JA, Monte Boquet E, Martínez Sesmero JM. Hacia una Farmacia Hospitalaria Digital. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;1:12-14.
549. Gómez Lluch MT. El farmacéutico hospitalario en tiempos de COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:361.
550. Huarte R, Martínez-Gorostiaga J, Abad B, Rebollar E. Hacia una cultura de genéricos. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;1:70-79.
551. Vélez Díaz-Pallarés M. El genérico: oportunidades y barreras. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;4:303-310.
552. Hernández de la Figuera y Gómez T, Núñez Sánchez JC, Barbera Comes JL, Escamilla Cañete B, Barbera Gómez G y Ronchera Oms CL. Establecimiento de un protocolo de profilaxis quirúrgica antimicrobiana en el Hospital San Juan de Dios de Valencia. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;3:174-180.
553. Barreda Hernández D y Benítez Díaz A. Gestión de suturas en el hospital: tres años de experiencia. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;4:250-257.
554. Selva I, Martínez Seguí MJ, Campillo P y Pérez Martínez B. Guantes de látex quirúrgicos. Control de calidad. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;5:276-280.
555. Calvo Alcántara MJ, Puerta Fernández MC, Cruz Martos E, Alberola C y Gómez-Salazar C. Medicamentos para la actuación de urgencia en un Centro de Salud: Protocolización de tratamientos. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;6:326-329.
556. Gloria PJ. O uso de antibióticos num serвиço de cirurgia. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;2:95-98.
557. Hernández C, Ronchera CL, Hernández M, Martínez MJ, Cerveró L, Sanchis A, Silla L y Jiménez NV. Evaluación comparativa de cuatro antisépticos para el cuidado el cordón umbilical del recién nacido. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;4:183-186.
558. Nieto Rojas E, Zegarra Cóndor J, Juárez Eyzaguirre J. Uno profiláctico de antibióticos en el Servicio de Cirugía de un Hospital General en el Perú. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;1:36-42.
559. Durán García ME, Pérez Sanz C, Sanjurjo Sáez M. Manejo perioperatorio de medicamentos y plantas medicinales de uso crónico. *Rev. O.F.I.L.* 2004, 14;2:43-54.
560. Castanheira L, Freire I, Macedo AF. Princípios recomendaciones terapêuticas no período perioperatório. *Rev. O.F.I.L.* 2007, 17;1:31-36.
561. Gómez-De Rueda F, Tena-Sempere ME, Elósegui-Horno I, Salcedo-Lagullón JL, López-Mudarra LC, Gálvez Del Postigo-Ruiz A. Características clínico-epidemiológicas de un brote de *Klebsiella pneumoniae* Oxa48 en una UCI médico-quirúrgica. Una experiencia para reflexionar. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;1:48-54.
562. Guillermo Fernández Vara. Salud y seguridad alimentaria. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;1:11.

563. Garcalio Idoipe J, Idoipe Tomás A, Idoipe Tomás C. Influencia de los factores nutricionales y medioambientales sobre el cáncer colorrectal. *Rev. O.F.I.L.* 2002, 12;4:37-48.
564. Zezola Baptista T, Ramos Cormenzana A. Nutracéuticos. *Rev. O.F.I.L.* 2008, 18;3:37-42.
565. Recalde Manrique L. Intercambio y difusión de plantas agrícolas entre el nuevo y el viejo mundo. *Rev. O.F.I.L.* 2011, 21;3:133-142.
566. Martins C. Farmacorutinientes: evidencia clínica actual. *Rev. O.F.I.L.* 2011, 21;4:177-186.
567. Jiménez Ramírez SL. Plantas y piel. *Rev. O.F.I.L.* 2012, 22;1:39-46.
568. Alonso López FA, Gancedo González Z. Detección de factores condicionantes de la informatización del modelo oficial de recetas. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 2;1:15-17.
569. Ronchera CL, Ordovás JP, Bernal C, Cano D, Aniorte F, Jiménez NV. Tecnología facsimil en el Servicio de Farmacia. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;2:117-119.
570. Carrasco Jiménez MS, Neira F, Ortega L. Administración de anestésicos por vía parenteral mediante dispositivos de alta tecnología. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;2:137-146.
571. Delgado Sánchez O, Puerta Fernández MC. Programa informático para la gestión y dispensación de medicamentos extranjeros en la Comunidad de Madrid. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;4:250-255.
572. Chávez H. Uso de un programa computacional como apoyo en la administración de teofilina. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;2:68-75.
573. Rodríguez M, Bravo P, Vargas M. Detección mediante un sistema computacional de las interacciones medicamentosas de las prescripciones emitidas en el consultorio adosado de especialidades (CAE) del hospital San José. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;3:111-120.
574. Real JV, Gaspar ML, Porta B, Borrás C, Sancho V, Jiménez NV. Oncofarm®: aplicación informática para el seguimiento del paciente oncológico. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:164-170.
575. Bermejo Vicedo T. La seguridad en el uso de los medicamentos y las nuevas tecnologías. *Rev. O.F.I.L.* 2004, 14;1:11-12.
576. López Palomino J, Ramos Guerrero RM, Márquez Ferrando M, Ortiz de Villate Pineda, P. Mejora de la gestión de los medicamentos extranjeros a través de un programa informático. *Rev. O.F.I.L.* 2006, 16;1:38-42.
577. Rocha MJ, Cunha EP, Cabral MA, Machado F, Feio J, Isabel O. A automatização: um novo rumo na farmácia hospitalar. *Rev. O.F.I.L.* 2008, 18;2:15-19.
578. Monzón A, Álvarez I, Muñoz N, Merino V, Marcos JA, Guerrero MD. Guía básica para la instalación de armarios automáticos de dispensación. *Rev. O.F.I.L.* 2010, 20;1-2:18-30.
579. Monzón A. Nuevas tecnologías para la seguridad del paciente en farmacia hospitalaria. *Rev. O.F.I.L.* 2011, 21;1:32-39.
580. Casas Pérez P, Ojeda Casares M, González Rodríguez M, Rabasco Álvarez AM. Implementación de herramientas informáticas en la detección y prevención de errores de medicación desde la farmacia comunitaria. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;3:165-174.
581. Jiménez-Muñoz AB, Martínez-Mondejar B, Saiz-Ladera GM, Romero-Ayuso DNM, Paniagua-Alcaraz C, Criado-Álvarez JJ. ¿Puede la informatización evitar errores de medicación? Análisis de los errores potenciales en prescripciones al alta. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;3:201-209.
582. Andújar MM, De Anchos F. El alcohol etílico. Problemas en su consumo: interacciones con fármacos. Utilidad terapéutica: medicamento y excipiente. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;1:30-42.
583. Carboni Verdugo MD, Durán HC, Cornejo Bravo JM. Detección y seguimiento de interacciones farmacológicas en un hospital mexicano. *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;2:61-72.
584. Soriano Llora T, Juarranz Sanz M, Calvo Alcántara MJ, Sánchez Jiménez J, Colmenarejo Hernando JC. Valoración de interacciones medicamentosas en ancianos de alto riesgo incluidos en atención domiciliaria. *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;3:42-52.
585. Guillermo Fernández Vara. Salud y seguridad alimentaria. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;1:11.
586. Kanenguiser P. Las interacciones como causa de producción de efectos adversos en pacientes tratados con antibióticos. *Rev. O.F.I.L.* 2003, 13;4:51-59.
587. Eiraldi San Martín R, Sánchez S, Olano I, Vázquez M, Fagioliño P. Estudio de interacciones medicamentosas de Ciclosporina A en dos pacientes trasplantados renales. *Rev. O.F.I.L.* 2004, 14;1:13-23.
588. Barajas Santos MT, Esteban Sánchez M, Merchant Andreu M, Hurtado Gómez MF, Alfar Olea A. Interacciones farmacológicas en los Servicios de medicina Interna y Geriatría. *Rev. O.F.I.L.* 2012, 22;2:70-78.
589. Calderón Hernanz B, Mas Morey P. Interacciones farmacológicas más frecuentes en urgencias. *Rev. O.F.I.L.* 2013, 23;1:19-36.
590. Bustos-Morell C, Ruiz-Gutiérrez J, Oliván-Prats P. Interacción entre ácido valproico y meropenem, relevancia de la determinación de niveles de valproico libre. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;1:74-76.
591. Caro-Teller JM, Cortijo-Cascajares S, Escribano-Valenciano I, Campo-Angora M, Ferrari-Piquero JM. Interacciones farmacológicas y recomendaciones terapéuticas en pacientes tratados con abiraterona. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;2:117-122.
592. De Rivas Bravo A, Menchén Viso B, Folguera Olías C, Sánchez Guerrero A. Interacción entre tacrolimus tópico y alcohol. A propósito de un caso. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:225-226.
593. Álvarez Martín T, Fernando Piqueres R, Mendoza Aguilera M, Borrego Izquierdo Y, Pascual Marmaneu O, Bellés Medall MD. Polifarmacía y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;1:11-18.
594. Gómez-Alvarez S, Sancho-Calabuig MA, Hermenegildo-Caudilla M, Clemente-Martínez M. Manejo de la interacción de tacrolimus y antirretrovirales en un paciente trasplantado renal infectado por VIH. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;1:85-87.
595. Limaña Granell C, Ferrando Piqueres R, Álvarez Martín T, Mendoza Aguilera M, García Martínez T, Montañes Pauls B. Riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes polimedificados en tratamiento con inhibidores de la tirosinasa. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;2:122-128.
596. Larrosa Espejo I, Santiago Pérez A, Vergas García J, Pérez Morales A. Interacción entre elvitegravir potenciado con cobicistat y acenocumarol en un paciente con antecedentes tromboembólicos. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;4:335-337.
597. Nieves-Sedano M, Caro-Teller JM, Ferrari-Piquero JM. Interacciones medicamentosas y perfil de seguridad en pacientes tratados con riociguat. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;1:35-42.
598. Arrieta Loitegui M, Caro Teller JM, Rosas Espinoza C, Canales Siguero MD, Ferrari Piquero JM. Toxicidad musculoesquelética en pacientes tratados con daptomicina y estatinas: relevancia de la interacción. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;3:221-225.
599. Esteves Fernandes DS, Jesus A. Interações medicamentosas em doentes crónicos, diabéticos e com dislipidemia. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:262-263.
600. Barranco Castañeda G, Posada Galarza MER, Oropeza Cornejo R. Manifestación de una interacción farmacológica entre rivastigmina y tolterodina en un paciente geriátrico con diagnósticos de Parkinson y vejiga hiperactiva: reporte de caso. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:343-346.
601. Buesa O y Alcalde A. Normativa nacional y comunitaria que afecta al procedimiento de Registro de las especialidades farmacéuticas. I. Estudio legislativo comparado. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;1:47-50.
602. Buesa Martínez O y Alcalde Sáiz A. Normativa nacional y comunitaria que afecta al procedimiento de registro de las especialidades farmacéuticas. II-Sistema actual y futuro de registro comunitario. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;2:127-132.
603. Paulo Vargas LS Glória. Análise de uma Política de Antibióticos. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;3:156-160.
604. Alfonso MT, Puerta C. La Ley del Medicamento y los farmacéuticos comunitarios. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;1:44-50.
605. Viso F. El Tratado de Libre Comercio y los farmacéuticos en México. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;3:159.
606. Kravzov J, Girál C, Plasencia M y Altadis Gracia M. El Tratado de Libre Comercio entre México, EE. UU. y Canadá: sector farmacéutico. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;1:34-41.
607. Vidal Casero MC. Reglamentación de la publicidad de los medicamentos en España. Análisis especial de la publicidad engañosa (Parte I). *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;2:53-60.
608. Vidal Casero MC. Reglamentación de la publicidad de los medicamentos en España. Análisis especial de la publicidad engañosa. (Parte II). *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;3:35-41.
609. Díaz M, Quesada J, Ramírez G, Savio E. Adecuación de los servicios de Radiofármacia hospitalaria de Costa Rica a la normativa y criterios internacionales. *Rev. O.F.I.L.* 2004, 14;4:23-30.
610. Liso Salesa M, Rangel Mayoral JF, Estepa Alonso MJ, Liso Salesa JM. Diseño de una base de datos para la adaptación al Real Decreto 175/2001 en Farmacia Comunitaria. *Rev. O.F.I.L.* 2005, 15;1:15-20.
611. Reyes C, Delfino AV. Propuesta para la reforma del Manual de Normas y Procedimientos de un Departamento de Farmacia. *Rev. O.F.I.L.* 2006, 16;3:20-23.
612. Rubio N, Zamacois B, Gallego M, Campos MA, Delgado L, Tutau F. Procedimiento Normalizado de Trabajo para la implantación del Programa de Conciliación Farmacoterapéutica al Ingreso en el Hospital del Henares (Madrid). *Rev. O.F.I.L.* 2011, 21;1:11-18.
613. Teijeiro Carretero L, Villán Quílez MP, López Romero P, Gallego Úbeda M, Campos Fernández de Sevilla MA, Delgado Téllez de Cepeda L, Tutau Gómez F. Implantación de un procedimiento normalizado de trabajo para la conciliación farmacoterapéutica al ingreso en pacientes geriátricos. *Rev. O.F.I.L.* 2012, 22;3:123-130.
614. Pardón FA. Medicamentos de venta libre en Argentina. *Rev. O.F.I.L.* 2012, 22;4:149-150.
615. Toro Chico P, Smits Cuberes A, Pérez Encinas M. Evaluación de la calidad de los proveedores de un servicio de farmacia de acuerdo a la norma ISO 9001:2008. *Rev. O.F.I.L.* 2012, 22;4:151-158.
616. Jiménez Torres J, Gaspar Carreño M, Arias Pou P, Villamar Rodríguez A, Márquez Oteiro JF, Marco Garbayo JL. Procedimiento normalizado de trabajo para incluir/excluir/cambiar productos sanitarios en el hospital. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;3:149-159.
617. Ochoa Sangrador C y Gil Valiño C. Nutrición parenteral en la infancia. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;3:196-202.
618. González González EM, Rodríguez Jiménez E, González Romero J, Vallejo Torres E. Estudio sobre utilización de la nutrición parenteral total en adultos de una ciudad sanitaria y coste que origina. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;2:120-124.

619. Cardona D. Administración de nutrición parenteral mediante bombas de perfusión. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;3:204-205.
620. De la Rubia Nieto MA, Vila Clérigues N, Sanz Moreno JA, Bernal Montañés JM, Plaza Aniorte J, Vázquez Porto J. Participación del farmacéutico en la Unidad de Nutrición: valoración de los primeros casos. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;4:238-244.
621. Panadero Ruz MD, Pérez Blanco JL, Aumente Rubio MD, Francisco MT. Seguimiento y control de los neonatos en nutrición parenteral. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;5:298-302.
622. Sarale S, Tello H. Nutrición parenteral en neonatología. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;6:390-396.
623. Montemerlo H, Menéndez AM, Barbaricca M, Floridia J, Bellicchi C, Pastene H, Slobodianik N. Nutrición artificial: sus efectos sobre las fracciones séricas lábiles. Estudio preliminar. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;1:2-5.
624. Bas M. Reconstitución de citostáticos. Nutrición parenteral. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;4:213-217.
625. González del Tánago S, Segura M, Moriel C, Sanz S, Catalá R. Influencia del Servicio de Farmacia en la forma de utilización de la nutrición parenteral periférica hipocalórica. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;4:219-222.
626. Bento Martins CM. Soporte nutricional no doente oncológico. *Rev. O.F.I.L.* 2003, 13;3:13-26.
627. Córdoba Alfaro NC, Garaycochea Sifuentes VH, Ocaña Pacheco M, Juárez Eyzaguirre J, Rivero A. Cuantificación de partículas de vidrio en mezclas de nutrición parenteral. *Rev. O.F.I.L.* 2004, 14;3:15-21.
628. Bento Martins CM. Actualmente devemos modificar as fórmulas de micronutrientes para nutrição parentética? *Rev. O.F.I.L.* 2008, 18;4:37-48.
629. Ramírez García G, Castillo Muñoz ML, Gaviria Yépes AM, Zaciqa Corredor Y, Basto Benítez I, López Rodríguez AF. Control de calidad de nutriciones parenterales en el servicio farmacéutico de la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Rev. O.F.I.L.* 2009, 19;1:15-22.
630. Martins C. Nutrição parentética em pediatria. Abordagem e experiência farmacéutica. *Rev. O.F.I.L.* 2010, 20;1:2-38-44.
631. Miranda CD, De Pablo S, Castillo-Durán C. Algunos factores asociados a la estabilidad de la nutrición parenteral en pacientes pediátricos. *Rev. O.F.I.L.* 2011, 21;1:19-25.
632. Conde García MC, Seisdedos Elcuaz R, García-Manzanares Vázquez-de Agredos A, Atanasio Rincón A, Valenzuela Gámez JC, López Sánchez P. Disfunción hepática en pacientes quirúrgicos que reciben nutrición parenteral. *Rev. O.F.I.L.* 2011, 21;2:51-55.
633. Liñana Granell C, Montañés Pauls B, García Martínez T, Ibáñez Beganes E. Uso de la nutrición parenteral total cíclica en pacientes con deterioro de la función hepática. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:171-174.
634. Carnero Gregorio M, Torres Crigna A, Carnero Gregorio O, Corbalán Rivas A, Rodríguez Cerdeira C. Reducing frequency in respiratory infections in glycogen storage disease Ib with a nutritional supplement. Case report. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;2:210-212.
635. García-Queruga M, Feal Cortizas B, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI. Nutrición parenteral domiciliaria en una paciente pediátrica diagnosticada de síndrome de intestino corto. *Rev. O.F.I.L.* 2018, 28;1:77-78.
636. Rubio Alonso L, Montero Hernández M, Pérez Pons JC, Belló Crespo M, Soler Company E. Abordaje nutricional en pacientes críticos diagnosticados de neumonía por COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:201-205.
637. León J, Martínez AE, San Miguel MT, Espony A, Vila N, Díaz MS, Azorín MD, Sanz JA y Vázquez J. Prevención de la neumonía nosocomial en pacientes sometidos a ventilación mecánica. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;1:18-22.
638. Soares MA. Rastreo de diabetes mellitus en farmacias portuguesas. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;6:1363-369.
639. León Villar J, Herrera Ortega J, López Paredes A, Pérez Martínez A, Navarro González MS, Pérez Pastor F. Vacunación hepatitis B en personal sanitario. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;1:22-27.
640. Rodríguez Silva MJ, Barcala Alvarez A, Hernández García FJ, Martín Miranda ML, Carbajal Azcona A. Estudio crítico de dietas vegetarianas. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;5:309-315.
641. Zúñiga C, Ferré de la Peña P e Iñesta A. Actividades de educación sanitaria sobre medicamentos realizadas por algunos centros en España. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;3:137-146.
642. Esteban MJ, De la Torre R, Escrivá J, Planells C, Maqués MR, Maiques V. Implantación de un protocolo para disminuir la transmisión vertical de VIH en un hospital maternal de carácter terciario. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;1:23-30.
643. Domecq C, Belmar A. Atención primaria de salud: evaluación médica de los medicamentos disponibles para el adulto mayor. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;3:15-160.
644. Torreiro-Lessa JC. Tabaco e saúde: aspectos históricos sobre seu uso pelo indígena e premeiros estudos-revisão bibliográfica. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3:4:278-289.
645. Vidal Casero MDC. El control y la prevención de la Hepatitis B. Su desarrollo histórico y legislativo (II). *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;1:14-24.
646. Correia Cardoso Ventura MA. Transmisión vertical do VIH. *Rev. O.F.I.L.* 2003, 13;1:43-50.
647. Arteta Jiménez M, González Rodríguez JC, Ventura López P, Romero Aguilera M, Ruiz de Castañeda L. Campaña sanitaria: Usemos bien los antibióticos. *Rev. O.F.I.L.* 2003, 13;1:59-62.
648. Figueras Aloy J. Doce preguntas sobre la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en el prematuro de 33-35 semanas de gestación. *Rev. O.F.I.L.* 2005, 15;4:39-46.
649. Barbosa R, Cuoto MS, Ferreira AI, Ferrerira MI. Consulta do viajante e vacinação. *Rev. O.F.I.L.* 2007, 17;4:15-22.
650. Martínez Ituriaga S, Apíñaniz Apíñaniz R, Hurtado Gómez MF, Torroba Terroba I. Utilidad de una herramienta de screening nutricional en población VIH aplicable desde consultas externas del Servicio de Farmacia de un hospital. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;1:24-31.
651. Sangrador Pelluz C, García Muñoz S, Soler Montaner I, Soler Montaner E. El paciente experto y las TIC: conocimientos, habilidades y necesidades. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;3:172-178.
652. Gallego Muñoz C, Rodríguez Mateos ME, Manzano Martín MV. Abstinencia alcohólica en el paciente hospitalizado: lo que el farmacéutico clínico debe conocer. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;4:237-242.
653. Conte Valdes E, Morales Araúz Y, Herrera Ballesteros V, Zamorano Castillero C, Gómez Quintero B, Toro Lozano J. Influencia de la promoción y publicidad en el uso racional de medicamentos. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:347-352.
654. Stamboulian D, Soler L, Copertari P, Cordero AP, Vázquez H, Valanzasca P, Monsanto H, Grabenstein JD, Johnson KD. Policies and practices on pharmacy-delivered vaccination: a survey study conducted in six Latin American countries. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;3:187-198.
655. Villegas Bejarano F, Pereira Céspedes A. Desarrollo y Validación de un Módulo educativo para pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio V de un servicio hospitalario de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria en Costa Rica. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;3:261-264.
656. Álvarez Castaño N, Orozco López JD, Pérez Castro K, Cañón Salazar MF. Patrones de cuidado en automedicación de estudiantes y trabajadores de una institución de educación superior. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;3:217-220.
657. Pezzani M, Domecq C, Fresard R, Gonzalez E, Hidalgo J y Papez S. Racionalización en el uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación en un servicio de medicina interna. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;4:218-222.
658. Trinquet Salomé R, Capdevila Rio P, Isanta Salvado I y Torres Pons MD. Estudio sobre la prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacológica. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;5:270-275.
659. Morell A, Bermejo MT, De Juana P, Nistal L, González P y Martínez A. Estudio de prescripción farmacéutica en un Centro de Atención Primaria. Indicadores socioeconómicos y sanitarios. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;6:330-335.
660. Sáenz MC, Mateos R. Estudio comparativo de las prescripciones médicas efectuadas en Atención Primaria en las distintas Comunidades Autónomas. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;1:39-43.
661. Escolano M, Pérez RM, Fontestad F, Toledo P, Marzal RM. Influencia de los programas de cita previa y control de largos tratamientos en la prescripción médica de un centro del modelo tradicional. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;2:94-95.
662. Domecq Jeldres C, Vargas Cvitanic M, Silva Opazo J. Medicamentos más prescritos en un centro geriátrico de Santiago. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;4:205-210.
663. Martínez Martínez MA, Díaz Mondejar MR, López García A, Jiménez Torres NV. Elaboración de una guía farmacoterapéutica geriátrica: metodología. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;4:231-237.
664. Pietro Yerro I. Los perfiles terapéuticos como herramienta de análisis de la prescripción. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;5:303-308.
665. Alférrez García I, Socias Manzano MS. Utilización de medicamentos en hospitales. Grado de cumplimiento de la política de antibióticos (II). *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;6:356-363.
666. Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Marco Motoses R, Guillamón Senent I, Vázquez Mora JR, Mendoza Beltrán H. Evaluación de la calidad de cumplimentación de las órdenes médicas de pacientes externos. *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;6:368-373.
667. Moreno Díaz Y Alférrez García I. Seguimiento de la prescripción de medicamentos no incluidos en el Formulario de un hospital comarcal. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;1:10-17.
668. Palma M, Domenecq C, Sanchez I, Gallardo S. Evaluación de un formato de receta para pacientes crónicos estables. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;4:186-195.
669. Zúñiga C, Jara V, Varas S, Domecq C, Tapia R. Estudio de garantía de calidad de un sistema de prescripción y dispensación de antimicrobianos de uso restringido. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;1:26-29.
670. Ilardia R, Escayol P. Evaluación de la calidad de cumplimentación de recetas de medicación no incluida en el formulario. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;4:241-247.
671. Escolano M, Villalba P, Trillo JL. Modelo de explotación de los datos que contienen las recetas oficiales del SNS: Conocimiento del consumo de medicamentos por paciente. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:98-105.
672. Salinas C, Arias MJ, Damas M. Estudio y metodología en la selección de medicamentos en un hospital general durante los años 1994/95. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:126-131.
673. López Gamboa C, Vargas Cvitanic M, Domecq Jelones C. Hábitos de pres-

- cripción de antimicrobianos en consultorios de atención primaria de salud. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;1:35-45.
674. Beltrán Joaquín R, Oliver Gamo MºJ. Manual para la correcta redacción de la prescripción médica. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;4:23-29.
675. Banchero P, De Larrobla M, Vázquez X, Giachetto G, Tamosiunas G, Andreoli A, Camacho G, Lorenzo Giménez S. Análisis de la prescripción de antibióticos en una población de pacientes ambulatorios. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;3:12-16.
676. Geldres Muñoz CA, Juárez Eyzaguirre J. Prescripción profiláctica de antibióticos en cirugía. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;3:34-44.
677. Viñuales MC, Navarro H, Pérez-Landeiro A, Panadero MI, Mendaza M, Carcelén J. Tratamiento de la Hepatitis Crónica con Rivabirina e Interferón: efectividad y cumplimiento de un protocolo. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:13-22.
678. Marca Garbayo JL. El farmacéutico y la "validación de la prescripción médica". Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:11-14.
679. Durán García ME, Jimenez Muñoz AB, Martínez Fernández-Llamazares C, Cantero Caballero M, Sanjurjo Saéz M, Rodríguez Pérez P. Evaluación de un programa para la prevención de errores de prescripción y de transcripción en un hospital terciario. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:31-41.
680. Ramos Guerrero RM, López Palomino J, Márquez Ferrando M, Dávila Guerrero J. Herramienta para el estudio de la prescripción inducida en Atención Primaria. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:55-61.
681. Dupotey Varela MD, Sedeno Argilagos C, Miranda Quintana JA, Castillo Torres M, Méndez Columbié Y. Prevención de errores de prescripción a través de un Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:14-23.
682. Cilveti-Sánchez U, Agustín MJ, Casajús MP, Arrieta R, Idoipe A, Palomo P. Errores potenciales en prescripción de citostáticos parenterales: validación farmacéutica. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;2:15-24.
683. Lores Delgado D, Lazo Roblejo Y. Prescripción de carbamazepina en la farmacia principal municipal Santiago de Cuba. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;2:25-33.
684. Rolo S, Morgado M. Anemia: terapéutica farmacológica. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;2:34-40.
685. Garzás-Martín De Almagro MC, López-Malo De Molina MD, Abellón Ruiz J, Fernández García I, Isla Tejera B. Errores de prescripción de antineoplásicos en pacientes oncohematológicos. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;4:29-34.
686. Rojas Corrales MO, López Palomino J, Ramos Guerrero RM, Prada Presa U, Alfaro Gómez MR. Evolución de la prescripción originada en atención especializada en un distrito de atención primaria. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;1:37-42.
687. Ruiz-López J, Calleja Hernández MA, Giménez Manzorro A, Sanjurjo Sáez M. Análisis de la prescripción al alta en pacientes hospitalizados: impacto clínico y económico. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:25-34.
688. Vázquez Vela V, Rojas Corrales MO, López Palomino J, Márquez Ferrando M, Ramos Guerrero RM. Uso racional de antibióticos en Atención Primaria: Impacto de la introducción de indicadores de calidad de prescripción. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;1:29-33.
689. Domínguez Cantero M, Rojas Corrales MO, López Palomino J, Ramos Guerrero R, Márquez Ferrando M. Fisuras del sistema de evaluación de prescripción por indicadores de calidad: el caso de los ARA-II. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;4:29-34.
690. López A, Calleja MA, Faus MJ, Martínez F, Sabina V, Arias JL, et al. Factores de prescripción de antidiabéticos en España (2006-2007). Rev. O.F.I.L. 2010, 20;1-2:10-17.
691. López Ruiz A, Ibáñez Gil MA, Calleja MA, Faus Dader MJ, Martínez Martínez F, Arias JL, Pérez Vicente S. Estudio de la evolución de prescripción de antidiabéticos en España durante los años 2006 y 200. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:113-120.
692. Román Márquez E, Moleón Ruiz M, Luzón García P, Sierra García F, Navarro Martínez MD. Aportaciones de un equipo multidisciplinar a la prescripción antibiótica del área. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;1:8-13.
693. López Palomino J, Pérez Moreno MA, Gallego Muñoz C, Ramos Guerrero RM, Márquez Ferrando M. Mejora de la calidad de prescripción tras la implantación de nuevas estrategias de trabajo. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;1:14-18.
694. Fernández Sanchis D. Factores de elección de estatinas para los algoritmos de prescripción. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:115-130.
695. González Bueno J, Romero Hernández I, López Moreno JL, Márquez Ferrando M, Ramos Guerrero RM, López Palomino J. Implantación de una estrategia para mejorar la calidad de prescripción en absorbentes de incontinencia urinaria. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;3:165-171.
696. Bermejo Boixareu C, Saavedra Quirós V, Gutiérrez Parres B, Núñez González A, Cerezo Olmos C, Sánchez Guerrero A, Gómez Rodrigo J. Detección de prescripción inapropiada de fármacos en pacientes mayores institucionalizados atendidos en el servicio de urgencias. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;1:15-24.
697. Manzano García M, Cantudi Cuenca MR, Jiménez Galán R, Morillo Verdugo R. Efecto de los mensajes cortos de texto sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH positivos. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;1:35-40.
698. Valera Rubio M, Marcos Pérez G, Recuero Galve L, Martí Gil C, Sánchez Gundín J, Barreda Hernández D. Prescripción electrónica asistida: expectativa frente a experiencia del personal sanitario. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:294-300.
699. Torres dos Santos AF, Boscollo Ragassi TC, Da Cruz Franchini C. Avaliação do método de prescrição e dispensação de medicamentos realizados em uma unidade básica de saúde da cidade de araras, segundo a concepção do usuário. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:307-313.
700. Escolano Pueyo A, Real Campaña JM, Casajús Lagranja P, Carcelén Andrés MJ, Pérez Díez C, Abad Sazatornil MR. Satisfacción del personal facultativo y de enfermería con el sistema de prescripción electrónica asistida. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;1:47-52.
701. Borrás Almenar C, Font Noguera I, Fernández Megía MJ, Valero García S, Montoya Carrillo I, Poveda Andrés JL. Desafíos en la gestión de una base de datos para la prescripción electrónica asistida. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;3:213-224.
702. Ruiz González L, Sepúlveda Moya D, Martín Alcalde E, Pérez Maroto MT. Implantación de un formulario de conciliación en la historia electrónica al ingreso en una Unidad Geriátrica de Agudos. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:69-70.
703. Rodríguez Marrodán B, Pérez García MJ, Rodrigo Martínez A, Jiménez García R, Sánchez Guerrero A, Román Riechmann E. Seguridad en la prescripción al alta de Urgencias Pediátricas. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:276-282.
704. Mónico B, Freire I, Mendes M, Morgado M, Morgado S, Fonseca MO. Analysis of potentially inappropriate medications prescribed to older patients in a hospital setting. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:212-218.
705. De Faria Mota K, Linhares Pereira M, Baptista Coelho E, Marques Dos Reis T, Martins Gonzaga Do Nascimento M, Roque Obreli-Neto P, Oliveira Baldoni A. Medicamentos isentos de prescrição (MIP): o farmacéutico pode prescrever, mas ele sabe o que são? Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:52-55.
706. Marco Garbayo JL. Productos sanitarios. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;3:137-138.
707. Ricote Loberal, Moreno Díaz R, Gaspar Carreño M, Jiménez Torres J. Aplicaciones móviles en el ámbito de la salud. ¿son productos sanitarios? Rev. O.F.I.L. 2015, 25;3:135-136.
708. Zamora-Gimeno MJ, Merenciano-Villodre C, Belenguer-Cebrian MP. ¿Es necesario que los productos sanitarios incluyan en su etiquetado el contenido en látex? Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:353-373.
709. Castillo Gómez B, Girón Duch C, Morell Baladrón A, Alcaraz Borrajo M, Sánchez Guerrero A, Alberola Goméz-Escolar C. Elaboración de una base de datos de antibióticos prediluidos. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;2:125-129.
710. Rodilla Calvelo F, Escrivá Moscardó S, Borrás Almenar C, Aznar Prats J, Ezquer Borrás J, Fuentes Ortiz MD, Magraner Gil J. Funcionamiento de una unidad de reconstitución de citostáticos en el Servicio de Farmacia. Experiencia de nuestro hospital. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;3:193-198.
711. García Marco D, Ausejo M, Almodóvar MJ, Delgado O, Marfagón N, Herreros de Tejada A. Diseño de un área de preparación de formulaciones estériles. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;4:245-249.
712. Rodríguez Alves M, Leite Januzelli, JL. Materiais de embalagem para correlatos. Uso no processo de Esterilização por óxido de etileno. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;5:331-336.
713. Jiménez NV, Ronchera CL, Ordovás JP, Pérez C y Juan J. Aplicación del análisis de decisión a las mezclas intravenosas normalizadas. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;3:128-133.
714. Diaz F, Sevilla E, Herreros de Tejada A. Optimización del trabajo en una unidad de citostáticos: preparación de concentrados de ciclofosfamida. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;1:45-49.
715. Pi MR. Tipos de cabinas y aisladores en el tratamiento de contaminantes químicos y biológicos en laboratorios hospitalarios. Rev. O.F.I.L. 1995, 5;4:208-212.
716. Costa LA, Costa Beisl Noblat LA. Revisão dos métodos de administração de antimicrobianos por via parenteral em um hospital universitário. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;2:108-114.
717. Muñoz Ramírez JJ, De Gutiérrez NL, Vanegas Escamilla EP, Pacheco Pachón P. Montaje e implementación de una central de preparación de productos estériles. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;3:13-21.
718. Muñoz L, Vargas M, Domecq C, Lyn Won L, Torres M. Caracterización de la administración de medicamentos en pacientes broncopulmonares y cardiovasculares. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;4:1-8.
719. Paula Dinis A. Guía de administración de anti-infecciosos por vía parentérica. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;3:64-70.
720. Correia E. Soluciones para conservación de órganos.(II) Celsior vs Viaspan. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;4:13-20.
721. Martins C. Administración de medicamentos en pacientes con insuficiencia renal. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;4:25-36.
722. Bento Martins CM. Soluções utilizadas em diálise peritoneal. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;1:15-22.
723. Bramuglia GF, Curras V, Cáceres Guido P, Mato G, Golberg B, Trejo J, Sosa S, González M, Montero Carcaboso A. Análisis mediante HPLC de Teicoplanina en soluciones para administración parenteral. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:34-38.
724. García Erce JA, Urbieto Sanz E, Carcelén Andrés J, Cuenca Espiérez J, Izuel Rami M. Hierro intravenoso: otras consideraciones sobre su utilización. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:39-44.
725. Martínez Fernández-Llamares C, Barrueco Fernández N, Durán García E, Herranz Alonso A, Pérez Sanz C, Sanjurjo Saez M. Guía de administración parenteral de antiinfecciosos en pediatría y neonatología. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;2:15-24.

726. Martí Gil C, Martínez Valdívieso L, Escudero Brocal A, Barreira Hernández D, Mejía Recuero M, Barreda Hernández D. Implantación de un protocolo de utilización de potasio intravenoso. *Rev. O.F.I.L.* 2013, 23;3:87-96.
727. Rodríguez Alviz E, García Arana M. Normas de Bioseguridad en drogelerías con servicio de inyección y glucometría en una comuna de Cali-Colombia. *Rev. O.F.I.L.* 2013, 23;4:133-139.
728. Sánchez-Gundín J, Barreda-Hernández D, Mulet-Alberola A, Muñoz-Sánchez MM, Martínez-Ortega P, Santos-Roldán L. Capecitabina formulación innovadora y genérica: perfil de seguridad. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:197-204.
729. Díaz Madriz J, Garro Zamora L. Infusiones extendidas de antibióticos: una revisión. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;4:314-321.
730. López Mancha MT, Sánchez Gómez E, Conterras Rey MB. Revisión de las recomendaciones de administración de fármacos a través de yeyunostomías. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;3:294-311.
731. García Muñoz S, García Martínez T, Soler Company E, Medina Guerrero A, Seguí Gregori I, Montesinos Ortí S. Medicamentos antineoplásicos intravenosos que pueden interferir en la conducción y su categorización según el proyecto FRUID. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;2:95-102.
732. Álvarez Martín T, Bellés Medall MD, Mendoza Aguilera M, Pascual Marmaneu O, García Martínez T, Ferrando Piqueres R. Actualización de un protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;1:17-22.
733. Liso J, Campano F, Brull J. Estudio de la trombopenia asociada al tratamiento con sulfonilureas. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;2:96-98.
734. Poquet JE, Borrego MI, Gangoso AB, Ambit MI. Alergias cutáneas por medicamentos. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;4:200-207.
735. Huarte R, Perdiguer L, Cinto F, Taboada RJ, Lallana MJ. Reacción de hipersensibilidad asociada a ondansetron. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;3:169-171.
736. Salvador T, Amador MP, Navarro H, Idoipe A, Mendaza M. Utilización y potencial de hepatotoxicidad de cumarina en pacientes con linfedema postmastectomía. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;2:171-175.
737. Visozo A, Ramos A, Décalo M, Betancourt J. Evaluación del efecto genotóxico en extractos fluidos de *Plantago lanceolata* L. (Llantén menor) y *Matricaria recutita* L. (Manzanilla). *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;1:42-48.
738. Álvarez Guerra S, Cordovés Torres D, y colaboradores. Estudio de las reacciones adversas a los componentes sanguíneos obtenidos en el banco de sangre de Villa Clara. *Rev. O.F.I.L.* 1999, 9;1:25-34.
739. Sobres HC, Torre J. Hipersensibilidad a penicilinas. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;1:19-35.
740. Rodríguez EF, Campolina D, Perini E, Starling SM. Intoxicaciones por medicamentos en hospital de referencia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil - 1992 a 1996. *Rev. O.F.I.L.* 2001, 11;1:72-79.
741. Machado Sequeira CM. Doenças causadas por agentes biológicos: potenciais armas de bioterrorismo. *Rev. O.F.I.L.* 2003, 13;2:43-54.
742. Jiménez Cerezo MJ, Silgado Arellano R, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejada y López Coterilla A. Fotosensibilidad asociada a medicamentos: una reacción adversa frecuente y poco conocida. *Rev. O.F.I.L.* 2006, 16;1:61-70.
743. Aguilella Vizcaíno MJ, Jiménez Cerezo MJ, Cordero Cruz AM, Herreros de Tejada López-Coterilla A. Revisión actualizada de las alergias a medicamentos. *Rev. O.F.I.L.* 2009, 19;4:16-28.
744. Jiménez Ramírez SL. Plantas tóxicas o de riesgo. *Rev. O.F.I.L.* 2010, 20;3:4:121-124.
745. Delgado Téllez de Cepeda L, Tutau Gómez F, Gallego Úbeda M, Campos Fernández de Sevilla MA. Efectividad y seguridad de dabigatran en prevención de tromboembolismo venoso. *Rev. O.F.I.L.* 2012, 22;2:65-69.
746. López Tricas JM, Álvarez de Toledo Bayarte A. Obituario de Jacques Servier. Conflicto de intereses: el escándalo del benfluorex. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;3:188-190.
747. Gómez-Alvarez S, Ventura-Cerdá JM, Guglieri-López B, Ruiz-Millo O, López-Montenegro Soria MA, Climente-Martí M. Incidencia y manejo de la toxicidad hematológica de telaprevir y boceprevir en las primeras 24 semanas de tratamiento. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;4:213-222.
748. Martí-Gil C, Mejía-Recuero M, Llopis-Salvia P, Gascón-Moreno M, Hervás-Laguna MJ, Barreda-Hernández D. Cultura sobre Seguridad del Paciente percibida por el personal sanitario: estudio piloto. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;4:243-250.
749. Mañes Sevilla M, Labrador Andújar N, Arias Moya MA, Prats Oliván P, Gutiérrez Ortega C, Montenegro Álvarez de Tejera P. Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes monitorizados en tratamiento con vancomicina. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;4:209-216.
750. Mendoza-Aguilera M, Ferrando-Piqueres R, Álvarez-Martin T, Minguez-Gallardo C. Tromboembolismo venoso como reacción adversa a epoetina zeta en un paciente con hepatitis C. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;4:257-259.
751. Romero-Candel G, García-Martínez EM, Cuesta-García P, Bautista-Sirvent F. Hemorragia digestiva irreversible en paciente tratado con dabigatran. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;4:260-262.
752. García Martínez T, Ferrando Piqueres R, Vicedo Cabrera A, García Boyero R, Liñana Granell C, Ibañez Benages E. Factores predictores de reacción infusional tras administración de rituximab. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;3:155-164.
753. Ferris Villanueva E, Guerrero Bautista R, Martínez Penella M, De Béjar Almira A. Leucoencefalopatía posterior reversible secundaria al tratamiento con axitinib. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;3:195-196.
754. Domínguez Gozalo A, García Benayas E, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Anemia refractaria y prolongada en paciente VHC en tratamiento con triple terapia. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;2:117-119.
755. Navarro Ferrando JP, Sangrador Pelluz C, García Muñoz S, Soler Company E. Confirmación de un caso de acidosis láctica por metformina mediante determinación de su nivel plasmático. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;2:120-121.
756. Sangrador Pelluz C, Maiques Llácer FJ, Soler Company E, Taberner Bonastre P, Flores Cid J. Análisis comparativo de la seguridad en la práctica clínica de boceprevir y telaprevir en el tratamiento de la hepatitis C. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;1:19-22.
757. González-Bueno J, Sierra-Torres MI, Pérez-Blanco JL. Riesgo hemorrágico asociado a los nuevos anticoagulantes orales. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;1:33-40.
758. Lemos L, Goulão MC, Figueiredo D, Santos J, Morgado S, Morgado M. Medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT e precauções a ter na prática clínica com a sua utilização. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;1:41-48.
759. Forte Pérez-Minayo M, Arias Moya MA, Gómez Pérez M, Bonilla Porras M, Bécares Martínez FJ, Sastre Domínguez J, Castillo Bazán EV. Descripción de un caso de Síndrome DRESS posiblemente asociado a la administración de terapia anticoagulante parenteral. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;1:55-60.
760. Rodríguez Marrodán B, Álvarez Ayuso L, Sánchez Guerrero A, Román Riechmann E, García-Sacristán A, Torralba Arranz A. Actuaciones de seguridad en el uso del medicamento al inicio de atención especializada al paciente pediátrico. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;1:29-34.
761. Guerrero Bautista R, Ferris Villanueva E, García Simón María S, Moreno-Arrones Tévar R. Eritrodermia secundaria al uso de piperacilina/tazobactam. A propósito de un caso. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;1:68-70.
762. Sánchez Gundín J, Flor García A, Recuero Galve L, Barreda Hernández D. Manejo de las neoplasias hematológicas en el embarazo: interferón-alfa pegilado. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;1:71-73.
763. Barral Juez I, Pérez Fernández N, Lombera Sáez L, Salegi Etxebeste I. Toxicidad pulmonar tras tratamiento con metotrexato en artritis psoriásica, a propósito de un caso. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;2:131-134.
764. Iturgoyen Fuentes DP, Montes García S, García Esteban B, Piqueras Romero C. Meningitis aséptica secundaria a ibuprofeno en paciente con lupus. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:218-219.
765. Arrabal Durán P, Aíbar Abad P, García Gámiz M, Sanjurjo Sáez M. Toxicidad por interacción entre inhibidores de la proteasa y carbamazepina. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:220-222.
766. Sánchez Gundín J, Marcos Pérez G, Llorente Serrano M, Barreda Hernández D. Candidemia asociada al uso de catéteres y tratamiento conservador del mismo. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:223-224.
767. Velasco Costa J, Ramírez Roig C, Olmos Jiménez R, Díaz Carrasco MS. Toxicidad y eficacia de cetuximab asociado a radioterapia en cáncer de cabeza y cuello no metastático. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;4:287-293.
768. Cidoncha Muñoz I, Ibáñez Zurriaga A, Alañón Plaza E, Pérez Abánades M, Ramírez Herraiz E, Morell Baladrón A. Hipogammaglobulinemia y bronquiectasias en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. A propósito de una alerta. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;1:19-22.
769. González Luque JC. Fármacos y seguridad vial. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;2:109-110.
770. Llorente Serrano M, Valera Rubio M, Bustos Medina MJ, Barreda Hernández D. Posible trombopenia por omibitasvir, paritaprevir y dasabuvir en hepatitis C. A propósito de un caso. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;2:207-209.
771. Gallego Muñoz C, Ferreira Alfaya FJ, Guerrero Navarro N, Olmos Gutiérrez L. Síndrome de Kounis secundario a la picadura de avispa. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;3:312-314.
772. Machín Lázaro JM, Blanco Crespo M, Martínez Vidal V. Edema agudo de pulmón no cardiogénico en mujer gestante tratada con atosiban por amenaza de parto pretérmino. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:396-39.
773. Navarro Dávila MA, Anmad Shihadeh L, Viña Romero MM, Merino Alonso FJ. Síndrome de Susac: papel de rituximab. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;4:401-405.
774. Domínguez Cantero M, Celaya Lecia MC, Saiz Fernández LC, Garjón Parra J. Seguridad de canagliflozina en la práctica clínica. Serie de casos. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;2:103-106.
775. Villamayor Blanco L. Prevalencia de la disfagia orofaríngea en una unidad de medicina interna y utilidad del Eating Assessment Tool 10 test en la evaluación rutinaria. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;1:107-114.
776. Marín-Gorricho R, Alfaro-Olea A, Casajus-Navasal A, Serrano-Pérez A, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R. Toxicidad de los dobletes de platino en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;3:253-260.
777. Tomás-Luiz A, Menéndez-Naranjo L, Almarchel-Rivadeneyra M, Peñalver-

- Jara MJ. Hepatitis tóxica asociada al tratamiento con acetato de glatiramero. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:331-332.
778. Medina Guerrero A, García Muñoz S, Bellver Albertos M, García Martínez T, Lorente Fernández L, Soler Company E. Influencia de los medicamentos oncológicos en la capacidad de conducción. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:11-16.
779. Chaverri-Fernández JM, Cordero-García E, Zavaleta-Monestel E, Ramírez-Chavarría MF, Barrantes-Jiménez P, Díaz-Madriz JP. Hiponatremia: análisis de casos en el ámbito hospitalario privado de Costa Rica. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:109-114.
780. Holguín H, Raigosa D, Bravo E, Salazar E. Medicamentos trazadores como sistema de detección eficiente de eventos adversos medicamentosos desde el Servicio de Farmacia Hospitalario. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:128-131.
781. Molina Cabezuelo M, De Andrés Morera S, Testillano Barrero ML, Herrero Ambrosio A. Romiplostim en trombocitopenia asociada a VIH refractaria a tratamiento. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:149-152.
782. Cañamares Orbis I, Tojo Thomas De Carranza T, Fortea Sola A, Gómez Cabezuelo Y. Encefalopatía hepática por rivaroxaban y análisis de causalidad. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:153-156.
783. Guerra González M, Arenós Monzó C. Posible angina vasoespástica asociada al tratamiento con golimumab. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:157-160.
784. Urdá Romacho J, Abad Pérez JJ, Vázquez Villegas J, Morales Molina JA. Tumor vesical asociado a fallo de tratamiento con praziquantel en paciente con esquistosomiasis urinaria. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:161-163.
785. Lombardero Pin M, Santos Morín L, Velaz Suárez MA. Toxicidad mortal a capecitabina en un paciente sin mutación \*2A en el gen dihidropirimidina deshidrogenasa. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:231-233.
786. Ruiz Gómez A, Sáez Garrido M, Tomás Luiz A, Díaz Carrasco MS. Reacción infusional grave a trastuzumab emtansina. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:239-240.
787. Espadas Hernández N, Molina Mendoza MD, Gramage Caro T, Vélez-Díaz-Pallarés M. Intoxicaciones graves en pacientes que incluyen cobicistat en su tratamiento antirretroviral: serie de casos. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:244-246.
788. Liñana Granell C, Bravo José P, Sáez Lleó CI, Belles Medall MD, Raga Jiménez C, Ferrando Piqueres R. Evaluación del riesgo de ictus en pacientes ancianos institucionalizados con fibrilación auricular. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:261-265.
789. Olaiz-Fernández GA, Hernández-Fernández AM, Arboleya-Casanova H, Flores-Vargas JA, González-Herrera DJ, Gómez-Peña EG. Un caso de síndrome de DRESS asociado a fenitoína complicado por síndrome de hombre rojo por vancomicina. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:317-318.
790. Alonso-Fito L, Hernández-López A. Angioedema localizado asociado a rupatadina en paciente con déficit de histamina. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:319-321.
791. Fobelo Lozano MJ, Uceda Montañés J, Serrano Giménez R. Tos seca por secukinumab con necesidad de suspensión del tratamiento. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:322-324.
792. Corredor Luna L, Díaz Gómez E, Requena Rodríguez MJ, García Díaz B. Complejidad en la monitorización y manejo de interacciones y toxicidades por cíclosporina A en anemia aplásica. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:325-327.
793. Jiménez Madrid JH, Lucumí Moreno A. Daños citogenéticos generados por el uso de metrotrexate para tratamiento de artritis reumatoidea. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:233-238.
794. Díaz-Acedo R, Serrano-Giménez R, Hernando-Jiménez V, Fobelo-Lozano MJ. Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with sitagliptin. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:251-252.
795. Pacheco López P, Titos-Arcos JC, Ricote Sánchez G, León Villar J. Necrosis esofágica aguda secundaria a quimioterapia por cáncer de colon. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:257-259.
796. Minardi EP. Miastenia gravis secundaria a pembrolizumab. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:145-146.
797. Vera O, Calderón TE, Granado MR, Moreno NE, Romañuk C. Reacción adversa causada por fármacos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:147-149.
798. Calpe Armero P, Esquerdo Galiana G, Peiró Solera R, Martínez Tébar MJ. Pseudocelulitis recurrente inducida por gemcitabina: descripción de un caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:150-151.
799. Gallego Úbeda M, Heredia Benito M, Campos Fernández de Sevilla MA, Ruiz Domínguez A. Patología otoña: micetismos, intoxicación por Amanita virosa. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:157-159.
800. Pérez Blanco JL, Rincón Ferrari MD, Selvi Sabater P. Posible necrosis epidémica tóxica inducida por deflazacort. A propósito de un caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:160-161.
801. Belló-Crespo M, Montero-Hernández M, López-Pérez E, Lorente-Fernández L, Soler-Company E. Terapia combinada con bevacizumab y alteplaza para el tratamiento de hemorragias submaculares. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:15-20.
802. Peláez Bejarano A, Sánchez Gómez E. Análisis y mejora de la preparación y manipulación de medicamentos peligrosos orales en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:21-24.
803. Briceño-Casado MP, Ríos-Sánchez E, Gil-Sierra MD. Real long-term data of dupilumab in atopic dermatitis. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:25-27.
804. Raga Jiménez C, Álvarez Martín T, Ferrando Piqueres R, Juan Aguilar M, Conde Giner S, Usó Blasco J. Evaluación de la seguridad y efectividad del intercambio de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en vida real. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:28-32.
805. Bizarria Lima MJ, Del Llano Archondo ME, Ribeiro Da Silva A. Imunoprofilaxia do vírus sincicial respiratório com palivizumabe em crianças em hospital da zona sul de São Paulo. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:33-38.
806. Cellejo De Souza AP, De Sousa AB, Yusuki AN, Callejo De Souza AM, Sakai MC, Fleury AL. Desenvolvimento de uma ferramenta para avaliação do desempenho de fornecedores de medicamentos na divisão de farmácia de um hospital universitário brasileiro. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:39-46.
807. García Llopis P, Sempere Manuel M, Roth Damas P, Palop Larrea V. Fracturas múltiples y consumo inusual de pastillas Juanola® de regaliz. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:69-70.
808. Cantudo-Cuenca MR, Sánchez-Argaiz MC, Cantudo-Cuenca MD, Mora-Mora MA. Psoriasis pustulosa asociada a inhibidores BRAF para el tratamiento del melanoma metastásico. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:71-72.
809. Seisdedos Elcuaz R. Prevención de pancreatitis recurrentes por deficiencia de lipoprotein lipasa mediante tratamiento antioxidante. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:73-74.
810. Rodríguez Camacho JM, Company Bezares F, Rodríguez Camacho A. Posible rotura tendinosa espontánea relacionada con el uso de atorvastatina. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:75-77.
811. Santos Morín L, Lombardero Pin M, Mateos Egido E, Velaz Suárez MA. Efecto adverso psiquiátrico con lorlatinib; medicamento con poca experiencia de uso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:78-80.
812. Díaz-Gago A, Vélez-Díaz-Pallares M, Mihaela-Pirlitu A, Álvarez-Díaz A. Alteración cardíaca en profesional sanitario con SARS-CoV2 tratado con hidroxichloroquina. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;4:337-338.
813. Alva Plasencia P. Aspectos que conforman la realidad de la Farmacia en Perú. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;3:181-188.
814. Matías LC. A farmácia em Portugal. Rev. O.F.I.L. 1991, 1;4:242-244.
815. Vázquez BA. La integración regional: una herramienta para la búsqueda del nuevo rol del farmacéutico en América Latina y el Caribe. Rev. O.F.I.L. 1992, 2;3:186-195.
816. Attías De Galíndez DH, Ferrigni VNR. La especialización de farmacia comunitaria en Venezuela. Presente y futuro. Rev. O.F.I.L. 1993, 3;5:321-330.
817. Bellido Estévez I. Perfil profesional y de formación de los visitadores médicos de Málaga. Rev. O.F.I.L. 1994, 4;2:76-87.
818. Ronchera-OMS CL. Propuesta de cooperación internacional en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria. Rev. O.F.I.L. 1996, 6;1:1-2.
819. Martínez-Sánchez AM. Panorama actual de la actividad del farmacéutico cubano en el Programa Nacional de Medicamentos. Rev. O.F.I.L. 1997, 7;1:9-11.
820. Selma Medrano F, Escolano Puig M, Trillo Mata JL. El farmacéutico como promotor de salud pública en países con economías en transición. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;2:65-77.
821. Arcos Santodomingo JM. Cooperación del farmacéutico al desarrollo internacional sanitario. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;2:78-91.
822. Pérez-Lanzac López JC, Hernández Hernández G. La Bromatología y el farmacéutico de hospital. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;3:60-65.
823. Irazo Fernández MD, Plaza Aniorte J, Ventura Loozy M, León Villar J, Nájera Pérez MD, Victorio García L, Matoses Chirivella C. Medicamentos genéricos: evolución en el mercado farmacéutico español. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;2:17-24.
824. Martínez Martínez F. El proceso de convergencia europea en Farmacia. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:11-12.
825. Ibañez J. La profesión farmacéutica en la era del conocimiento. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:11-12.
826. Gastelurrutia MA, Laura Tuneu L, Anne Liere A. La farmacia en Guatemala. Situación actual y posibilidades de desarrollo futuro. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;3:44-50.
827. Uhrich Analía V, Hernández Daniela T, Córdoba Osvaldo L, Flores María L. El rol del farmacéutico en la detección de problemas relacionados con el uso de plantas medicinales. Análisis en dos farmacias de Comodoro Rivadavia (Chubut, Argentina). Rev. O.F.I.L. 2008, 18;4:29-36.
828. Escutia Gutiérrez R. Situación actual de los Servicios Farmacéuticos en México. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;1:32-38.
829. López Álvarez R, Silva Castro MM. El rol del profesional farmacéutico en la oncología y la prevención del cáncer de ovario. Revisión sistemática de la literatura científica. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;2:85-100.
830. Ylla-Catalá y Genís M. La botica del Monasterio Santa María la Real de Nájera. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;2:69-80.
831. Pibernat-Mir L, Ventura-García L. La farmacia comunitaria y el reto de la interdisciplinariedad. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;4:125-127.
832. Sánchez Gundín J, Martí Gil C, Recuero Galve L, Mejía Recuero M, Gómez Santillana M, Barreda Hernández D. Satisfacción percibida del Servicio de Farmacia: medición, análisis y mejora. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;3:137-144.

833. Martínez Olmos J. Una mejor profesión farmacéutica es posible. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:157-158.
834. De Jaime Lorén JM. Agustín Trigo Mezquita, farmacéutico emprendedor que creó Trinaranjus y Orangina. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;3:227-228.
835. Barreto Rossello G. Entre lo técnico y lo humano: el binomio humanización-deshumanización en el contexto de la Farmacia Hospitalaria. *Rev. O.F.I.L.* 2016, 26;4:264-270.
836. Pozas del Río MT. Especialización en Farmacia Pediátrica. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;1:9-10.
837. García Marco D. Farmacia en el siglo de la integración laboral con máquinas inteligentes. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;3:221.
838. García Vicente S. Una visión (muy personal) de la figura profesional de la farmacéutica. *Rev. O.F.I.L.* 2017, 27;3:222-224.
839. Barreda Hernández D, Mulet Alberola AM, Soler Company E. La necesidad de poseer un Código de Ética actualizado para el farmacéutico del siglo XXI. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;2:139-147.
840. Poveda Andrés JL. Lo que la COVID-19 se llevó... y algunas cosas que también debió llevarse. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:175-176.
841. Martí Bernal C. Homenaje a los farmacéuticos en la pandemia COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:177.
842. Palacios García SA. La otra pandemia. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:178.
843. González-Bermejo D, Solano MD, Polache J, Mulet A, Barreda D, Soler-Company E. Los Comités de Ética Asistencial y los Comités de Ética de la Investigación en España: organización, regulación y funciones. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:206-211.
844. Ludeña-Poma J. Seguridad en las prácticas de laboratorio: caso de los practicantes de farmacia. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;3:264.
845. Martínez Sesmero JM. Innovación y tecnología en época de adversidad. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:89.
846. Alegre Del Rey EJ. Incorporar la evidencia en tiempos del COVID-19 . *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:91-92.
847. Ramos Díaz R, Viña Romero MM, Gutiérrez Nicolás F. Investigación aplicada en tiempos de COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:93.
848. García Marco D. Nuevos retos adaptativos de la Farmacia: inteligencia artificial, teletrabajo y medio ambiente. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:94.
849. Escobar Rodríguez I. Tiempos de incertidumbre. Tiempos de cambio. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:95.
850. Bermejo Vicedo T. Un largo camino nos trajo hasta aquí. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:96.
851. Fernández Burgos C. ¿Cuántos créditos te convalidan por ser influencer? *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;2:163.
852. Ronda Beltrán J. El comienzo de la OFIL o un sueño hecho realidad. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:276.
853. Hernández Rojas S, Plasencia García I, Bethcourt Feria M, Merino Alonso J. Modelo de trabajo multidisciplinario con resultados en salud en el síndrome constitucional del paciente anciano polimedicado. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;4:351-356.
854. Sancho J, Hernández de la Figuera T, Ronchera CL, Lainez JM. Aspectos prácticos en el manejo del temblor. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;1:28-33.
855. Maldonado W, Lugo S. Antagonistas de los receptores de histamina-2 (H-2). Evaluación de la literatura (parte II). *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;2:122-126.
856. Ronchera Oms CL, Jiménez Torres NV, Almenar Cubells D, Poveda Andrés JL, Hernández de la Figuera Gómez T y Ordovás Baines JP. Antagonistas competitivos de neuropeptoides 5-HT3 en el manejo de la emesis inducida por citostáticos. *Rev. O.F.I.L.* 1991, 1;5:281-287.
857. Fernández A, Loza ML, Orallo F. Nuevos aspectos farmacológicos de los bloquantes de los canales de calcio. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;2:104-111.
858. Domecq C, Cattan M, Dinamarca M, Roldán R. Evaluación beneficio/riesgo de las terapias prescriptivas en los pacientes con enfermedades bronco-obstructivas crónicas. *Rev. O.F.I.L.* 1992, 2;3:143-147.
859. González de la Riva JM. "Terapéutica farmacológica del dolor". *Rev. O.F.I.L.* 1993, 3;4:282.
860. Ronchera Oms C, Ordovás Baines JP y Jimenez Torres NV. Farmacopeíología del síndrome de eosinofilia-mialgia asociado a L-triptófano. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;1:30-33.
861. Fernández-Alzuet A. Nuevos avances en el tratamiento de la hipertensión arterial: fármacos que interaccionan con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;2:104-111.
862. Carratalá A, Pol E, Sirvent M y Blasco P. Control de la terapia antiepileptica en una población de personas con discapacidad psíquica. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;3:152-156.
863. Pascual M, Martínez JA y Larralde J. Nuevas aplicaciones terapéuticas de algunos compuestos homeorréticos con efectos sobre la composición y el crecimiento corporal. *Rev. O.F.I.L.* 1994, 4;4:204-207.
864. Climente M, Real JV, Font I, Almenar D, Taberner P, Jimenez NV. Importancia de la participación del paciente oncológico en su tratamiento antihemético. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;1:6-15.
865. Martínez-Gorostiaga J, Martín N, Lostal I, Lorente F. Metodología para la elaboración de una guía farmacoterapéutica pediátrica en atención primaria. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;1:37-44.
866. Laudo C, Pugdevall V, Del Rio MJ, Velasco A. Tratamiento con hormona del crecimiento: indicaciones futuras en el adulto. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;2:83-88.
867. Juarez JC, Flores G, Montoro JB, Alcántar C. Estavudina: nuevo fármaco antirretrovírico frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;2:89-92.
868. Martínez AM, Acosta JR, Rojas S. Evaluación del uso de epinefrina (aerosol) en el tratamiento del asma bronquial. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;3:132-136.
869. Ochoa C, Brezmes MF, Eiros JM. Actualización del tratamiento antiviral en la infancia. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;3:137-151.
870. Vázquez JA, Torres CM, Medina B. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;3:152-158.
871. Herrán ME, García CR. Optimización de la terapia con fenitoína en pacientes pediátricos. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;4:168-172.
872. Barrabéca M, Benchetrit G. Empleo de antibióticos en un hospital universitario. *Rev. O.F.I.L.* 1995, 5;4:173-180.
873. Vella JC. Terapéutica hipolipemiante y prevención de la arteriosclerosis. Utilidad de los fármacos inhibidores de la hidroxi-metil-glutarilcoenzima A reductasa. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;1:43-59.
874. Tejada P, Chacón R, Montero CG. Estudio comparativo de fluidoterapia de gran volumen en pacientes quirúrgicos en dos hospitales comarcales. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;2:76-80.
875. Carcelén J, Palomo P, Idoipe A, Taboada RJ. Actualización sobre el uso de anfotericina B liposomal. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;2:95-107.
876. Campos M, Orallo F. La hidralazina: 50 años de investigación farmacológica. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;2:115-126.
877. Zubata P, Buttí ME, Pizzorno MT, Bregní C. Estudio comparativo de la calidad farmacéutica de productos que contienen fenitoína. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;3:142-145.
878. Peiro R, Gabriel MJ, Navarro A, González M, García C, Antón A. Utilización práctica de fármacos en el tratamiento del dolor. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;3:172-181.
879. Campos M, Orallo F. La hidralazina: 50 años de investigación farmacológica II. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;3:189-198.
880. Salvador T, Navarro H, Carcelén J, Amador MP. Fotemustina: una nueva nitrosourea. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;3:199-202.
881. Bermúdez IB, Suárez C, Megret R, Rodríguez R. Ulceprol, una alternativa en el tratamiento de las lesiones en los miembros inferiores. Parte I. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;4:215-218.
882. Kravzov J, Altadis M. Situación de los agentes antiinflamatorios no esteroideos en México. Situación de los agentes antiinflamatorios no esteroideos en México. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;4:234-240.
883. Climent E. Terapia combinada antihipertensiva: Controversias sobre el uso de bloqueantes de los canales de calcio. *Rev. O.F.I.L.* 1996, 6;4:271-275.
884. Ortega IL, Acosta J, Dehesa MA, Machado Y. Efectividad terapéutica de la teofilina en dos formas farmacéuticas. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;1:12-16.
885. Taboada RJ, Rebollar E, Idoipe A, Amador MP, Palomo P. Medicamentos de uso compasivo: cambios en el perfil e impacto asistencial y económico. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;1:17-21.
886. Monserrat V, Romá E, Escrivá JJ. Avances en el diagnóstico precoz del parto prematuro: fibronectina fetal. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;1:87.
887. Bermúdez IB, Negret R, Suárez C, Rodríguez N. Ulceprol, una alternativa en el tratamiento de lesiones en miembros inferiores (II). *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3:4:206-211.
888. Real JV, Jiménez NV. Validación de la utilización de filgrastim en un hospital general. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3-4:228-238.
889. Lallana MJ, Lozano R, Abad B, Palomo P, Mendaza M. Distribución intrahospitalaria de medicamentos: definición, análisis y evaluación de sus indicadores de calidad. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3-4:239-243.
890. Segura M, Moriel C, Sanz S, López B, Bandrés A, Catalá R, Díaz J. Medicamentos de uso compasivo: análisis de su evolución en un hospital general. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3-4:259-266.
891. Alcácer MA, Lallana MJ, Taboada RJ, Amador MP. Amifostina: un nuevo quimiprotector. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3-4:273-277.
892. Carcelén J, Rebollar E, Navarro H, Idoipe A. Cisteamina oral para el tratamiento de la cistinosis nefropática infantil. *Rev. O.F.I.L.* 1997, 7;3-4:290.
893. Collazo MM. Los medicamentos antineoplásicos y sus perspectivas en los países del tercer mundo. *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;1:34-41.
894. Vázquez Taboada JA, Iñesta García A, Loza García MI, Torres Bouza C. Fármacos de utilidad terapéutica baja (UTB) más prescritos en el Sistema Nacional de Salud. *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;3:53-64.
895. Montoya ME, Sainz Y, Ortega MA, López de Ceráin A, Monge A. Derivados de la quinoxalina. Nuevos fármacos de potencial utilidad en el tratamiento de la tuberculosis. *Rev. O.F.I.L.* 1998, 8;3:65-70.
896. Zegarra Díaz K, Veliz Ambrosio R, Juárez Eyzaguirre J. Importancia de la deter-

- minación de la sensibilidad microbiana en la elección del tratamiento antibacteriano y su influencia en el uso racional de antibióticos. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;1:46-53.
897. Rodríguez Vega N. Ensayos preliminares de la determinación de la CMI y de la actividad antimicrobiana de la crema de propoleo al 10% comparada con nitrofurazona. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;2:14-21.
898. Acosta SL, Navarro Morfa AE, Caturia Ibáñez L, De la Torre A, Fernández Manzano E. Efectividad de las combinaciones betametasona + metoclopramida e hidro cortisona + metoclopramida en el control de la emesis inducida por quimioterapia emetógena. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;2:22-29.
899. Segura Bedmar M, Catala Pizarro RM, López Herguera B, Bandrés Liso A, Moriel Sánchez C, Huerta Rivas C. Inmunoglobulinas intravenosas: estudio de utilización basado en los grados de evidencia científica. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;3:1-12.
900. Santos Marcelo M, Rodríguez González D, Lebrec Lara JC. Evaluación de la respuesta clínica y bacteriológica al tratamiento con Cefuroxima en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;3:35-42.
901. Bermúdez Camps IB, Suárez Lescay C. Beneficios clínicos de la crema Ulceroprol según la procedencia del propóleos utilizado en su elaboración. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;3:49-53.
902. Amador Rodríguez MP, Alcácer López MA, Revuelta Minguez MP, Abad Bañuelos R. Rivabirina en la hepatitis C crónica. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;4:9-17.
903. Bermejo Vicedo MºT. Cuidados farmacéuticos en los hospitales. Rev. O.F.I.L. 1999, 9;4:73-76.
904. Rocha MJ, Sequeira C, Coelho C. Tamoxifeno no tratamento e profilaxia do cancro da mama. Rev. O.F.I.L. 2000, 10;1:17-25.
905. Liceaga Cundina G, Irastorza Larburu B, Odrozola Cincunegui B, Iribarren Loyarte JA, Barcia Romero MJ. Terapia antiviral de elevada potencia: inhibidores de proteasa e nefinavir. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;2:25-31.
906. João Rocha M, Filipa Figueiredo A, Proença e Cunha E, Torres MA. As imunoglobulinas endovenosas nas doenças auto-inmunes. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;2:54-67.
907. Alonso C, Ballesteros J, García C, Massot M, Bruno Montoro J, Montoro J, Rodríguez MC, Vardulaki A. Medicamentos hemoderivados: análisis comparativo de las exigencias actuales de calidad de las Farmacopeas Americana y Europea. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;3:44-63.
908. Bermudez del Sol A, Sedeño Argilagos C, Fernández Manzano E, Alegret Rodríguez M, M Cid Ríos M, Pino García Y. Uso de combinaciones medicamentosas interactivantes en el infarto agudo de miocardio. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;3:71-77.
909. Cortéz Rodríguez RR, Sosa Martínez R, Machado Pérez R, Gonzales Morales M, Pérez Donato A, Prieto García O. Determinación de la mínima concentración inhibitoria de diferentes propóleos. Tratamiento de heridas infectadas. Rev. O.F.I.L. 2001, 11;3:78-80.
910. Rocha MJ, Proença E, Cunha. Nuevos enfoques en tratamientos de heridas. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;3:25-30.
911. Cobos Campos R, Mur Lalaguna MA, Hurtado Gómez MF, Antoñanzas Villar F, Martínez Tutor MJ. Cáncer de mama: Revisión de factores de riesgo, diagnóstico mediante cribado, tratamiento y coste. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;3:53-67.
912. Montero Torrejón JC, Herrera Carranza J. Aspectos farmacoterapéuticos en el paciente mayor. Parte II. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;4:49-58.
913. Morgado M, Campos F, Freire I, Ribeiro J, Fonseca O, Gaoulao P, Barbosa R. Uso terapéutico de nuevas fluorquinolonas autorizadas en el mercado farmacéutico portugués. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;1:19-26.
914. DinisAP. Imatinib- Una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica? Rev. O.F.I.L. 2002, 12;1:34-44.
915. Pérez-Landeiro A, Panadero MI, Revuelta MP, Alcácer MA, Viñuales C, Navarro H. Evolución de los medicamentos de uso compasivo en pediatría. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;1:45-52.
916. Pereira Veiga JM. Radiofármacos en farmacia hospitalaria. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;1:53-57.
917. Artea Jiménez M, Agarrado A, Urra Ardanaz JM. Efecto farmacológico del anticuerpo monoclonal ca2 (Infliximab) sobre las células productoras de TNFalfa en la enfermedad de Crohn. A propósito de un caso. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;1:58-63.
918. Veiga Pereira JM. Aspectos de formulación en radiofármacos. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;2:20-24.
919. Montero Torrejón JC, Herrera Carranza J. Aspectos farmacoterapéuticos en el paciente mayor. Parte I. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;2:39-51.
920. Lacalle Fabo E, Alfaro Olea A, Hurtado Gómez MF, Bengoechea Marco E, Apíñaniz R, Martínez Tutor MJ. Seguimiento de la utilización del pamidronato. Rev. O.F.I.L. 2002, 12;2:61-66.
921. Bizarro A, Dinis AP. Tratamento de infecções fúngicas sistémicas: novas perspectivas farmacológicas. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:23-32.
922. Pereira Veiga JM. Radiofármacos utilizados em Radioterapia. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:39-42.
923. Gallego Lago V, Goyache Goñi MP, Méndez Esteban ME, Herreros de Tejada A. Medicamentos huérfanos: un gran avance asistencial. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:33-42.
924. Sosa M, Bregní C. Tratamiento de la tuberculosis: terapia con Rifampicina combinada en dosis fijas con otros fármacos de primera línea. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:51-58.
925. Bécares Martínez FJ, Pueyo Velasco JL, Cervera Acedo C, Ortega Gómez JM, Piedra Sánchez F, Martí Bernal MC. Tratamiento de la infección por el VIH: Terapias de combinación más frecuentes en los últimos tres años. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:59-68.
926. Mendes Guerreiro Cavaco MI. AINEs convencionales versus coxibes. Análise comparativa. Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:35-50.
927. Machado Sequeira CM. Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:45-68.
928. Veiga Ochoa MD, Ruiz Caro R. El Quitosano: usos farmacéuticos y biológicos. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;2:33-42.
929. Herrera Carranza J. Farmacia y Geriatría. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;3:11-14.
930. González Goicochea A, Martínez Gorostiaga J. Efectividad de los tratamientos farmacológicos de la úlcera duodenal en Atención Primaria. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;3:42-54.
931. Castellano Zureta MM, Martínez Atienza J, Atienza Fernández M, Bautista Paloma J. Excipientes incluidos en especialidades farmacéuticas líquidas utilizadas en pediatría. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;3:55-60.
932. Bellucci SA, Filinger E. Nefropatia por medios de contraste: farmacología y rol farmacéutico. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:17-22.
933. Rolo S, Morgado M, Fonseca O. Agentes biológicos autorizados em Portugal para tratamento da artrite reumatóide. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:43-52.
934. Mercadal Orfila G, Pastó Cardona L, Palom Rico FJ, Parayre Badía M. Utilización de pralidoxima en la intoxicación por organofosforados y carbamatos. Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:53-61.
935. Quesada Morúa MS. Evidencias sobre los tratamientos del síndrome del intestino irritable. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;4:21-26.
936. Morgado M, Rolo S, Cerezo A. Reembalagem de medicamentos sólidos orais. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;4:27-32.
937. Bento Martins CM. Técnicas contínuas de substituição renal: administração de fármacos. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:15-24.
938. Veiga JMP, Dos Santos MTC. Tomografia de Emissão de Positrões. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:42-44.
939. Veiga JMP. Raioimmunoterapia por radionúclidos. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;3:45-48.
940. Veiga JMP. Medicina Nuclear e radiosinovortese. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;2:35-38.
941. Hall Ramírez V, García Vargas M. L-carnitina: Indicaciones y acciones farmacológicas. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;2:49-54.
942. García-Guereta Silva L. Bronquiolitis en el lactante con cardiopatía congénita. Epidemiología y prevención. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:29-34.
943. Ventura A, Pires J. SIDA: História de uma epidemia. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:49-56.
944. Vavas Barranco C, Sánchez Gómez E, Herrera Carranza J. Quetiapina en los trastornos psicóticos originados por la medicación antiparkinsoniana: experiencia en tres casos. Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:57-62.
945. Herrera Llopiz A, Ernad Thames I, Fajardo Leda D. Impacto de la clínica del estrés en la comunidad: Experiencias de tres años de trabajo. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:43-48.
946. Monzón Moreno A, Guerrero Aznar MD, Cameán Fernández M, López Pérez R, Ramírez Soto G Baños Roldán U, Beltrán García M, Marcos Rodríguez JA. Manejo práctico de los estadísticos para la medida de la eficacia de los tratamientos farmacológicos. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;1:49-60.
947. Villamayor Blanco L, Martínez Francés A, Martínez Penella M, Jorge Vidal V, González Crespo C, Iniesta Navalón C. Eficacia y seguridad de Rituximab en el tratamiento del linfoma no-Hodgkin de células grandes difuso. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;3:34-41.
948. Beltrán García M, Guerrero Aznar MD, Bañoz Roldán U, Marcos Rodríguez JA, Merino Bohórquez E. Tigeccidina: lugar en terapéutica. Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:49-56.
949. Pozuelo A. Una Alternativa al Síndrome Metabólico. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:13-14.
950. Elizondo Armendariz JJ, Pérez Eslava V. Disulfiram inyectable de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia alcohólica: evaluación de su eficacia, efectividad y seguridad. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;1:49-51.
951. Picaza E, Agustín MJ, Alonso V, Serrano C, Varela I, Huarte R. Revisión bibliográfica de la efectividad de Bortezomib en mieloma múltiple. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;2:39-44.
952. Ríos Sánchez E, López Palomino J, Márquez Ferrando M, Ramos Guerrero RM. Bifosfonatos: luces y sombras del sistema de precios máximos en Andalucía. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;2:45-49.
953. Machuca González M. Sobre la necesidad de abordar los aspectos sociales de la farmacoterapia. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;3:13-14.
954. Casajús MP, Carcelén J, Agustín MJ, Abad R, Izuel M, Idoipe AD. Utilización de Caspofungina en Pediatría. Rev. O.F.I.L. 2007, 17;3:21-26.
955. Campillo-Villegas A, García-Franco M, Rodríguez-Staneloni MC, Greco A, Longarini V, Maffione L, Hermilla MV, Martin M, Santucci C, Basilio V, Matteo MP, Yanivello V, Goyhenche B, Filinger E. Uso de ceftriaxona en un hospital de adultos. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;2:20-24.
956. Franco Gil ME, Rodríguez Bayón AM. Reología: nociones teórico-prácticas básicas. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;3:20-24.
957. Fernández Alzueta A. Avances en terapia cardiovascular: farmacología de la Trimetazidina. Rev. O.F.I.L. 2008, 18;4:17-22.

958. Zapater García A, Ortega García M, Espert Roig M. Tratamiento de la hemorragia grave con factor VII activado recombinante. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;1:34-41.
959. Oliveira AJ, Osti NM, Parise Filho R, Chorilli M. Novas abordagens no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;1:42-56.
960. Chambel P, Abreu AP, Villar M. Tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:11-16.
961. Montoya Vargas M. Revisión de evidencias sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del acné. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:17-22.
962. Fernández Alzueta A. Efectos farmacológicos de diversos antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:23-30.
963. Costa JR, Pinheiro MCB, Bombardi PE, Chorilli M. Doseamento da cafeína do pó de guaraná em três marcas comerciais diferentes. Rev. O.F.I.L. 2009, 19;3:44-49.
964. Fariña Espinosa JB. El farmacéutico ante el reto de los medicamentos biotecnológicos. Rev. O.F.I.L. 2010, 20;3:4-97-104.
965. Ferrari JM. Potencia y eficacia no son sinónimos. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;1:9-10.
966. Serrano Garrote O. Estimulantes de la eritropoyesis en la anemia asociada a la enfermedad renal crónica. Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:121-132.
967. Cañamares Orbis I, Cortijo Cascajares S, García Muñoz C, Goyache Goñi MP, Herreros de Tejada A. Denileukin-diftox en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;3:131-135.
968. Clachar Hernández A. Análisis de los criterios de selección de radiofármacos utilizados en la localización de ganglio centinela marcados con  $99m$ Tc. Rev. O.F.I.L. 2012, 22;4:159-165.
969. Mezzennani MA, Grunbaum J, Fervenza A. Mucormicosis rinosinusal en pediatría, a propósito de un caso. Rev. O.F.I.L. 2013, 23;4:128-132.
970. Larrodé Leciñena I, Navarro Aznárez H, Pascual Martínez O, Uriarte Pinto M, Palomo P, Abad Sazatornil MR. Efectividad y factores predictivos de respuesta a biterapia en pacientes monoinfectados con hepatitis C crónica. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;1:32-41.
971. Mallol J. Reconocimiento de los productos radiofarmacéuticos como medicamentos. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;1:42-47.
972. Bilbao Gómez-Martino C, Santiago Pérez A, Pacheco Ramos MP, Arenaza Peña A, Peña Pedrosa JA, Arias Fernández ML. Descripción de un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva por rituximab. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;1:48-52.
973. García Llopis P. A propósito de un palé de Tamiflu. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;1:53-54.
974. Sangrador Pelluz C, Soler Company E, García Muñoz S, Maiques Llacer FJ, Flores Cid J, Monzó Rausell M. Efectividad de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica en pacientes monoinfectados y coinfectados. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:80-85.
975. Merino Alonso J, Román González N, Tevar Afonso E, Plasencia García I, Gutiérrez Nicolás F, Viña Romero MM. Factores implicados en ineffectividad e inseguridad de medicamentos en pacientes que acuden a un Servicio de Urgencias. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;3:179-187.
976. Domingo-Chiva E, Mora-Alfar MJ, DE Pascual-Martínez M, Garrigues-Sebastián MR, García-Gómez C, García-Martínez EM. Efectividad del tratamiento antiemético como terapia de soporte en pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:223-234.
977. Torralba Arranz A, Álvarez Ayuso L, Folguera Olías C, Martín Donaire T, Sánchez Ruiz R, Regidor Luengo C, Cabrera Marín JR, Gonzalo Daganzo RM. Terapias avanzadas: la experiencia de un hospital terciario. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:235-242.
978. García Llopis P, Martí Prado R, Guerrero Fernández M. La guerra del zoledrónico. Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:274-275.
979. Cajaraville G. Las nuevas tecnologías y el futuro de la farmacia oncológica. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:207-208.
980. Recuero Galve L, Martí Gil C, Mejía Recuero M, Sánchez Gundín J, Ballester Carbonell JP, Barreda Hernández D. Prostaglandinas vaginales en la inducción del parto a término: misoprostol versus dinoprostona. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:217-222.
981. Manresa Ramón N, Sánchez Martínez I, Titos Arcos JC, León Villar J, Selvi Sabater P. Análisis de la efectividad y seguridad de bevacizumab en el tratamiento "off label" de gliomas malignos. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:231-236.
982. Menchén Viso B, Saavedra Quirós V, Ruíz Gutiérrez J, Sánchez Guerrero A. Sertralina y convulsiones. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;4:255-256.
983. Buitrago R, Weisinger JR, Navas G. La importancia de la calidad de los polímeros en el tratamiento de la iperfosfatemia en la enfermedad renal crónica: opinión de expertos. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;3:175-182.
984. Gómez-Sayago L, Martín Moreno S, Criado MT. Hemólisis tardía tras tratamiento con artesunate IV, con certificación de Good Manufacturing Practice, en malaria severa. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;3:187-190.
985. Reques Sastre B, Sánchez-Rubio Ferrández J, Molina García T. Reactivación del virus de la hepatitis B en paciente en tratamiento quimioterápico con cisplatino y pemetrexed. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;3:191-194.
986. Serra Desfilis MA. El tratamiento de la enfermedad hepática crónica por virus C en abril de 2015. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:69-70.
987. Sangrador Pelluz C, Maiques Llacer FJ, Soler Company E, Flores Cid J. Efectividad de la triple terapia con boceprevir en pacientes con hepatitis C crónica. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:73-76.
988. López Tricas JM. Enzalutamida (Xtandi®) para el cáncer de próstata. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:113-116.
989. Escolano Pueyo A, Agustín Ferrández MJ, Gimeno Ballester V, Navarro Pardo I, Palomo Palomo P, Abad Sazatornil MR. Análisis de la efectividad y seguridad de la primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;1:23-28.
990. Gallego Muñoz C. Profilaxis de enfermedad tromboembólica en el anciano. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;1:49-50.
991. Campos Fernández De Sevilla MA, Egües Lugea A, Gallego Úbeda M, Díaz Miguel V. Efectividad y seguridad de un gel de anfotericina B y flucitosina en el tratamiento de vulvovaginitis recurrente por Candida glabrata: a propósito de un caso. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;1:51-54.
992. Pereira Céspedes A. Plantas medicinales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: una revisión. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;1:53-60.
993. Cantudo Cuenca MD, Cantudo Cuenca MR. Clasificación y gestión de prótesis biliares. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;1:61-67.
994. Rodrigues Abjaude SA, De Carvalho Mastrianni P. Uso profilático de omeprazol: qué es riesgo/beneficio? Rev. O.F.I.L. 2016, 26;2:142-146.
995. Navarro Pardo I, Agustín Ferrández, MJ, Santander Lobera C, Escalona Pueyo A, Galindo Allugama M, Abad Sazatornil MR. Efectividad y seguridad de los tratamientos post-docetaxel en cáncer de próstata metastásico resistente a castración. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;3:185-196.
996. Serra MA. El tratamiento de la hepatitis C en la actualidad. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:239-240.
997. Barrajón Pérez L, Soler Compañy E, Lorente Fernández L, Pérez Pons JC. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:243-250.
998. Robustillo-Cortés MA, Tortajada Goitia B, Ríos Sánchez E, Talero Barrientos E, Álvarez de Sotomayor Paz M, Morillo Verdugo R. Analysis of the implementation of GE-SIDA quality indicators in the HIV+ cohort PSITAR. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:251-257.
999. Leganés Ramos A, Sanz Márquez S, Herrero Domínguez-Berrueta MC, Hernández Sánchez MV, Pérez Encinas M. Risk of pulmonary embolism associated to the use of hormonal contraceptives: a series of eight cases. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:258-263.
1000. Rueda-Naharro A, Domínguez-Gozalo A, Ricote-Lobera I, Ortiz-Martín B, García-Benayas E, Torres-Perea R. Eficacia, seguridad e impacto económico de la monoterapia con darunavir/ritonavir en la práctica clínica habitual. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:280-285.
1001. Castañeda Hernández S, De la Cruz Durán H, García López IE, Pérez Morales M, Sánchez Palacio JL. Uso de propranolol en el tratamiento clínico de hemangiomas infantiles. Revisión sistemática. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:322-329.
1002. Campos Fernández de Sevilla MA, Egúes Lugea A, Herrero Domínguez-Berrueta MC, Delgado Téllez de Cepeda L, Gallego Úbeda M. Antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C y amiodarona: una cuestión a debate. Rev. O.F.I.L. 2016, 26;4:334-335.
1003. Gallego Muñoz C, Guerrero Navarro N. Farmacoterapia en pacientes con insuficiencia cardiaca y otras comorbilidades. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;1:79-84.
1004. Caro-Teller JM, Alioto D, Serrano-Garrote O, Ferrari-Piquero JM. Experiencia en el uso de canakinumab en el Síndrome de Activación Macrofágica: a propósito de un caso. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;1:96-98.
1005. Escudero Vilaplana B, Santiago Prieto E, Manso Manrique M, Sánchez Guerrero A. Profilaxis antiemética de carboplatino en cáncer de ovario, ¿moderada o altamente emetógeno? Rev. O.F.I.L. 2017, 27;2:154-158.
1006. Parro MA, López S, Sánchez M, China A, Pueyo C, Bermejo T. Uso de fosfocarnet sódico en pacientes trasplantados de médula ósea con infección por CMV. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;3:235-240.
1007. Briegas Morera D, Rangel Mayoral JF, García Lobato E. Vitamina K: ¿Cuánta más, mejor? Rev. O.F.I.L. 2017, 27;3:272-279.
1008. Koninkx Cañada M, Gómez Sánchez D, Pérez Castelló I, Bourgon Baquedano L. Uso de coenzima Q10 y toxina botulínica tipo A como tratamiento preventivo antimigráño en una paciente pediátrica diagnosticada de cefalea crónica diaria. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:390-392.
1009. Morales-Molina JA, González-Vaquero D, Martínez-De La Plata JE, Fernández-Martín JM. Anticoagulation in patients with hepatitis C: oral vitamin K antagonists and direct antivirals. Rev. O.F.I.L. 2017, 27;4:398-400.
1010. Meroño Saura MA, Rodríguez Martínez T, Ventura López M, Gómez Gil A. Uso combinado de rituximab y romiprolistim en púrpura trombocitopenica idiopática. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:79-80.
1011. Gallego Muñoz C, Olmos Gutiérrez L, Franco Miguel JJ, Urbieta Sanz E. Áreas de incertidumbre en la duración del tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. Rev. O.F.I.L. 2018, 28;1:81-82.
1012. Arribas Díaz B, Nájera Pérez MD, Page del Pozo MA, Sánchez Lucas J. Insuficiencia cardíaca enmascarada por dapagliflozina. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:159-166.

1013. Achau Muñoz R, Gaspar Carreño M Andrés Avilés S, Sánchez Santos JC. Magnesio en los medicamentos. ¿Es necesaria su inclusión en la lista de excipientes de declaración obligatoria? Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:167.
1014. Delgado Téllez de Cepeda L, Monje García B, Tutau Gómez F. Rituximab biosimilar: miedos no justificados. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:168.
1015. Gallego Muñoz C, Olmos Gutiérrez L, García Coronel M, Urbina Sanz E. Control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: la constancia puede tener su recompensa. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:172-173.
1016. Del-Aguila-Arcoriales S, Cáceres-Manrique L, Álvarez-Risco A, Díaz-Risco S. Consumo de antimicrobianos con consideraciones especiales de uso en los establecimientos de salud del Perú. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;2:174-176.
1017. Cidoncha Muñoz I, Pérez Abanades M, Ibáñez Zurriaga A, Ramírez Herráiz E, Martínez Nieto C, Morell Baladrón A. Efectividad y seguridad de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;3:225-232.
1018. Arias Pou P, Delgado Latorre A, Aguinagalde Toya A, Gaspar Carreño M, Silberberg Muñoz JM, Sobrido Sampredo C. Presentaciones de ácido hialurónico ¿son realmente diferentes? Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;3:265-273.
1019. Prieto Castelló M, De la vega Zamorano I, Aparicio Rubio C, Sánchez Alcaráz A. Gestión de los antivirales frente a la pandemia de la gripe A. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;3:274-275.
1020. Gallego Muñoz C, Gil Candel M, Guerrero Navarro N, Urbina Sanz E. Fármacos opioides durante el perioperatorio: las dos caras de una misma moneda. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;3:276.
1021. Gallego Muñoz C, Olmos Gutiérrez L, García Coronel M, Urbina Sanz E. Control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: la constancia puede tener su recompensa. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;3:277-278.
1022. Cárdaba-García ME, Izquierdo-Muñoz S, Izquierdo-Navarro MC, Sánchez-Sánchez MT. Rituximab en el tratamiento de la miastenia gravis refractaria. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:297-299.
1023. Pascual-Marmaneu O, Montañés-Pauls B, Bellés-Medall MD, Álvarez-Arroyo L, Serrano Picazo L, Ferrando-Piquer R. Experiencia en práctica clínica de carfilzomib para mieloma múltiple refractorio y/o en recaída. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:300-306.
1024. Parro Martín MA, Sánchez Cuervo M, Pueyo López C, Gómez de Salazar López de Silanes E, Arnalich Montiel F, Bermejo Vicedo T. Tratamiento de la queratitis herpética resistente a aciclovir y ganciclovir: a propósito de una serie de casos. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:333-334.
1025. Navacerrada Cabrero MI, Sánchez Cuervo M, Marquet Palomanes J, Delgado Silveira E. Reversión de sangrado pulmonar con el antidoto idarucizumab en un paciente con fibrilación auricular no valvular tratado con dabigatránilo. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:338-340.
1026. Serrano-Giménez R, Fobelo-Lozano MJ, García-Bernal A. Infliximab en el tratamiento de la úlcera corneal periférica. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:341-343.
1027. Martín Blas C, Díez Fernández R, Chica Gullón E, Sánchez-Rubio Ferrández J. Oseltamivir en paciente con trombocitopenia primaria inmune refractaria. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:344-347.
1028. Gaspar A, Eusébio I, Duarte R, Morgado M, Fonseca O. Terapéuticas orais modificadoras da doença na esclerose múltipla disponíveis em Portugal. Rev. OFIL-ILAPHAR 2018, 28;4:350-352.
1029. Santisteban Román A, Montero Hernández M, López Sánchez EV, Soler Company E. Fungal keratitis by Fusarium solani treated with natamycin. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:55-57.
1030. Hernández-Guió A, Bernabeu-Martínez MA, Martínez-Lazcano MT, Vera-Alvarez S. Dermatosis IgA lineal secundaria a vancomicina: descripción de un caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:58-62.
1031. Puebla Villaescusa A, Salcedo Mingoarranz AL, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Deterioro neurológico agudo en un adulto fenilketonúrico tras 12 años sin dieta de restricción: revisión a raíz de un caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:63-66.
1032. Puebla Villaescusa A, Salcedo Mingoarranz AL, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Deterioro neurológico agudo en un adulto fenilketonúrico tras 12 años sin dieta de restricción: revisión a raíz de un caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:63-66.
1033. Gallego Úbeda M, Tovar Pozo M, Jiménez Rolando M, Campos Fernández de Sevilla MA. Liposomas de citarabina en líquido cefalorraquídeo tras la administración del fármaco. A propósito de un caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:67-68.
1034. Seisdedos Elcuaz R, López Sánchez P. Linezolid y síndrome serotoninérgico. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;1:71-72.
1035. Poveda Andrés JL. Nuevos medicamentos, excelentes oportunidades. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:87.
1036. Comet-Bernad M, Uriarte-Pinto M, Galindo-Allueva M, Huarte-Lacunza R, Abad-Sazatornil MR. Crema tópica de colistina al 0,1% para el tratamiento de heridas infectadas por bacilos gram-negativos multirresistentes. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:89-94.
1037. Cantillana-Suárez MG, Galván-Banqueri M, Artacho-Criado S, Sánchez-Fi dalgo S. The relative clinical efficacy of carfilzomib and ixazomib in multiple myeloma: an indirect comparison. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:95-102.
1038. Jiménez-Guerrero L, Monzón-Moreno A, Pérez-Moreno MA, Bautista-Paloma FJ, Prado-Mel E. Evaluación de la eficiencia de dos armarios automáticos de dispensación en una planta de Neurología. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:115-121.
1039. Molina Casabán C, Sancho Artés A, Moya-Gil A, Martín Ureste M, Maestu Maiques I, Climente Martí M. Resultados en práctica clínica real de nivolumab en cáncer de pulmón no microscóptico. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;2:132-138.
1040. Martín Rizo L, Arnáiz Díez S, Domínguez Cantero M, Fernández Lisón LC. Tratamiento de la tricoleucemia con nuevas terapias basadas en fármacos diana. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:227-229.
1041. González Sevilla M, Lázaro Cebas A, Ortiz Pérez S, Ferrari Piquero JM. Tratamiento de la criptosporidiosis recurrente en paciente con trasplante multivisceral. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:235-238.
1042. Rodríguez-Ferreras A, Lázaro-López E, Zapico-García I, Velasco-Roces L. Eculizumab en el tratamiento de la enfermedad por depósitos densos: incremento de dosis sin respuesta. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:241-243.
1043. López-Tricas JM, Álvarez-de-Toledo-Bayarte A. MDMA para el síndrome de estrés postraumático. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;3:247-248.
1044. Hernández Azurduy AG, Xajil Ramos LY, Gaitán Izaguirre GME, Soto López JD, Luna Aguilera MF, Rabanales Estrada JS. Evaluación clínica y terapéutica de pacientes en tratamiento con escitalopram sometidos a pruebas farmacogenéticas. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:283-288.
1045. González Vázquez C, López Guzmán J. El conocimiento del uso fuera de ficha técnica (off-label) en la oficina de farmacia. Estudio piloto en Navarra, España. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:289-293.
1046. Cidoncha Muñoz I, Pérez Abanades M, García Buey LC, Ortega Hernández-Agero T, Morell Baladrón A. Efectividad y seguridad a largo plazo de los antivirales de acción directa en pacientes con hepatitis C crónica genotipos no-1. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:294-302.
1047. Medina Guerrero A, Montero Hernández M, Gil Borrás R, Bellver Albertos M, Soler Company E. Evolución clínica de un paciente con síndrome de intestino corto en tratamiento con teduglutida. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019, 29;4:311-313.
1048. Holgado MA, Candal-Recio J. Estado actual de los medicamentos con fentanilo en España. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:240-250.
1049. Scolari MJ. COVID-19: el turno de los anticoagulantes. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;3:260-261.
1050. Arrieta Loitegui M, Lázaro Cebas A, Rodríguez Quesada P, García Muñoz C, Rosas Espinoza C, Ferrari Piquero JM. Efectividad y seguridad de regorafenib y trifluridina/tipiracilo en cáncer colorrectal metastásico. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:99-104.
1051. Patier Ruiz I, Sánchez-Rubio Ferrández J, Molina García T, Gaspar Alonso-Vega G. Resultados en calidad de vida comunicados por pacientes en tratamiento antirretroviral. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:105-108.
1052. Xajil Ramos LY, Gaitán Izaguirre GME, Luna Aguilera MF, Vargas Rosales RJ, Higueros Villagrán RA, Saldaña Santiago DG. Respuesta farmacogenética a escitalopram en pacientes geriátricos en Guatemala. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:121-125.
1053. Scolari MJ. Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxichloroquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:127-130.
1054. Climent Ballester S, Polache Vengud J. Manejo de la infección por VHC en paciente coinfecado tras síntome vagal secundario a sofosvudin/ledipasvir. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;2:152-156.
1055. Selvi Sabater P, Montero Pérez O, Fajardo Picó JM. Protocolo de desensibilización a levofloxacino en paciente con infección osteoarticular. A propósito de un caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;1:65-68.
1056. Notario Dongil C, Fraga Fuentes MD, Gómez LLuch MT, Marcos de La Torre, Andrés Navarro N, Valenzuela Gámez JC. CAR-T: luces y sombras. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;4:329-333.
1057. Sánchez-Azofra A, Calvo-García A, Ruiz-García S, Girón Moreno RM, Ibañez Zurriaga MD, Aldave Orzaiz B, Pastor Sanz MT, Ancochea Bermúdez J, Morell Baladrón A. Cystic fibrosis outpatient treatment and medical costs: a retrospective analysis. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;4:283-290.
1058. Molinero Muñoz M, Zamora Barrios MD, Martínez Sesmero JM. Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;4:325-328.
1059. Ferrer- Machín A, García-García PM; Plasencia-García I, Merino-Alonso J. Urea como alternativa terapéutica a tolaptán en el tratamiento de la hiponatremia: reporte de caso. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;4:339-341.
1060. Valentim Maricoto Silva MF, Aguilar Abrantes Nogueira GM. Analgésicos opioides disponibles em Portugal aprobados para dolor crónico. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30;4:363-364.



Good  
Health  
Can't  
Wait.

NOVO  
LANÇAMENTO  
EM PORTUGAL

## Azacitidina betapharm 25 mg/ml

pó para suspensão injetável



Key Account Manager:

**CibaGen**

geral@cibagen.pt

Distribuidor em Portugal:

**Alloga Logifarma**

encomendaslgf@alloga-logifarma.pt



[www.drreddys.com](http://www.drreddys.com)

**Dr.Reddy's** 

# Efectividad y seguridad de evolocumab en la práctica clínica

SÁNCHEZ GUNDÍN J<sup>1</sup>, ILLARO URANGA A<sup>1</sup>, LLORENTE SERRANO M<sup>2</sup>, MARTÍNEZ TORRÓN A<sup>1</sup>, GÓMEZ GÓMEZ D<sup>1</sup>, VALERO DOMÍNGUEZ M<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España)

Fecha de recepción: 13/07/2019 - Fecha de aceptación: 02/10/2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300003>

## RESUMEN

**Introducción:** Evaluar efectividad y seguridad de evolocumab en la reducción de los datos analíticos referentes al colesterol. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes tratados con evolocumab durante 12 o más semanas (mayo 2017-mayo 2019). Variables recogidas: demográficas, relacionadas con tratamiento y aparición eventos cardiovasculares.

**Efectividad:** datos analíticos, principalmente colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) basal y en semana 12, 24 y 48. **Seguridad:** efectos adversos.

**Resultados:** Se identificaron 79 pacientes, mayoría varones (54%) y edad media 62 años. El 23% de los pacientes presentaban hipercolesterolemia familiar heterocigótica y el 1% homocigótica. El 58% de los pacientes presentaban enfermedad cardiovascular y el 96% había sido tratado con estatinas. El 63% de los pacientes fueron tratados con evolocumab

en combinación. Efectividad: el nivel medio de c-LDL basal, en semana 12, 24 y 48, fue de 151 mg/dL, 71 mg/dL, 74 mg/dL y 72 mg/dL, respectivamente. A la semana 12, el c-LDL se había reducido en un 53%, datos mantenidos constantes. Seguridad: el 59% de los pacientes presentaron reacciones adversas, un 1% tuvo que reducir posología y un 4% suspender tratamiento. Al cierre del estudio, el 92% de los pacientes continuaban tratamiento tras una mediana de 49 semanas. Durante el tratamiento, el 3% de los pacientes sufrieron algún evento cardiovascular.

**Conclusiones:** Evolocumab reduce los niveles de c-LDL aproximadamente a la mitad en la semana 12, datos mantenidos en el tiempo y semejantes a los publicados. En seguridad, los resultados obtenidos son semejantes a los hallados previamente y en ficha técnica. Por tanto, evolocumab constituye una alternativa terapéutica para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Palabras clave: **Evolocumab, efectividad, seguridad, efectos adversos.**

## *Effectiveness and safety of evolocumab in clinical practice*

### SUMMARY

**Introduction:** To evaluate the effectiveness and safety of evolocumab in the reduction of analytical data related to cholesterol.

**Material and methods:** Observational, descriptive and retrospective study of patients treated with evolocumab for 12 or more weeks (May 2017-May 2019). Variables collected: demographic, related to treatment and appearance of cardiovascular events. Effectiveness: analytical data, mainly low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) basal and at week 12, 24

and 48. Safety: adverse events.

**Results:** 79 patients were identified, mostly males (54%), mean age 62 years. A 23% of patients had heterozygous familial hypercholesterolemia and 1% homozygous. A 58% of patients had cardiovascular disease and a 96% had been treated with statins. A 63% os patients were treated with evolocumab in combination. Effectiveness: mean level of LDL-c basal, at week 12, 24 and 48, were 151 mg/dL, 71 mg/dL, 74 mg/dL and 72 mg/dL, respectively. At week 12, LDL-c had been reduced by

53%, data kept constant. Safety: 59% of patients presented adverse events, 1% had to reduce the posology and 4% had to stop treatment. At the end of the study, 92% of patients continued treatment after a median of 49 weeks. During the treatment, 3% of patients suffered a cardiovascular event.

**Conclusions:** Evolocumab reduces LDL-c levels by approximately half in week 12, data maintained over time and similar to those published. In safety, the results obtained are similar to those previously found and in summary of product characteristics. Therefore, evolocumab is a therapeutic alternative for the treatment of hypercholesterolemia.

Key Words: **Evolocumab, effectiveness, safety, adverse events.**

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia es la alteración lipídica más frecuente y constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y la primera causa de morbilidad mundial<sup>1</sup>. Concretamente en la Unión Europea, la ECV mata a más de 4 millones de personas cada año, lo que representa el 45% de todas las muertes, siendo el número de muertes por ECV mayor en mujeres (55%) que en varones (45%)<sup>2</sup>. Por tanto, la importancia de la prevención de la ECV es indiscutible y uno de los factores de alto riesgo cardiovascular (RCV) asociado es la hipercolesterolemia.

Se distingue entre hipercolesterolemia no familiar, variante más frecuente (80%) relacionada directamente con factores ambientales<sup>1</sup>, e hipercolesterolemia familiar (HF), enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por niveles elevados de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) debido a mutaciones en los receptores LDL (r-LDL) que alteran la capacidad del hígado para eliminar c-LDL del torrente circulatorio<sup>3</sup>. Se distingue entre HF heterocigótica e HF homocigótica.

El c-LDL juega un papel aterogénico y su disminución es la acción terapéutica fundamental para prevenir ECV, estableciéndose objetivos terapéuticos cada vez más estrictos. Las guías españolas recientes, establecen en los pacientes de muy alto RCV objetivos de c-LDL menores de 70 mg/dL, en los pacientes de RCV alto, c-LDL menor de 100 mg/dL y en pacientes de RCV bajo, c-LDL menor de 115 mg/dL<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista farmacológico, los fármacos hipolipemiantes más usados actualmente para la hipercolesterolemia son estatinas (tratamiento de primera línea), fibratos y ezetimiba<sup>4-6</sup>, pero a pesar de esta estrategia terapéutica, más de la mitad de los pacientes no alcanzan los objetivos de c-LDL, pues el RCV puede ser atribuido a otros factores de riesgo no lipídicos, como hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes<sup>7</sup>. Además, existen numerosos pacientes con intolerancia/contraindicación a estatinas debido a sus reacciones adversas (RA), como son los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, principalmente mialgia, artralgia, miopatía y rabdomiolisis<sup>8</sup>. Por todo ello, es necesario disponer de nuevos fármacos hipolipemiantes efectivos<sup>6</sup>.

Recientemente se han aprobado dos anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), evolocumab y alirocumab, que evitan que dicha proproteína circulante se une al r-LDL, aumentando así los niveles de r-LDL en el hígado y provocando la reducción del c-LDL en suero<sup>9</sup>. Concretamente evolocumab, fue aprobado por la Food and Drug Administration en 2015 y posteriormente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Su pauta posológica recomendada generalmente es de 140 mg cada 14 días vía subcutánea<sup>9</sup>.

Los resultados preliminares de los estudios clínicos en fase III indicaron una reducción de los eventos CV en línea con el grado de reducción de c-LDL. El c-LDL se redujo aproximadamente un 61% en la semana 12 de tratamiento ( $p<0,001$ ) y la tasa de eventos CV en un año se redujo de 2,18% a 0,95% en el grupo evolocumab (hazard ratio 0,47; intervalo de confianza 95%, 0,28 a 0,78;  $p=0,003$ )<sup>10,11</sup>. Un metanálisis posterior confirmó estos hallazgos<sup>12</sup>.

Además, los estudios MENDEL-2<sup>13</sup>, LAPLACE-2<sup>14</sup>, RUTHERFORD-2<sup>15</sup> y GAUSS-2<sup>16</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de evolocumab en monoterapia o combinado con estatinas frente a placebo y ezetimiba, concluyendo que evolocumab disminuye los niveles de c-LDL en la semana 12

de manera estadísticamente significativa. Esta reducción de c-LDL fue de un 57-74% frente a placebo y de un 38-46% frente a ezetimiba<sup>1</sup>.

En 2017, en el Simposio Americano de Cardiología se presentó un estudio de pacientes tratados en vida real con estatinas que habían sufrido algún ECV y a los que se les había añadido evolocumab. Se observó una reducción del c-LDL entre un 90% y un 30%, y una reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio aproximadamente de un 15%<sup>17</sup>. En cuanto a la persistencia del efecto y tolerabilidad a más largo plazo, se llevó a cabo el estudio FOURIER<sup>18</sup> y DESCARTES<sup>19</sup> de 48 y 52 semanas, respectivamente, observándose una reducción del c-LDL mantenida en el tiempo<sup>19</sup>.

Por tanto, la reducción de los niveles de c-LDL reduce consecuentemente el RCV, pero evolocumab no se encuentra exento de RA, su perfil de seguridad incluye principalmente infecciones (gripe [3,2%], nasofaringitis [7,4%] e infección del tracto respiratorio superior [4,6%]), trastornos del tejido conjuntivo (dolor de espalda [3,1%] y artralgia [2,2%]) y reacciones en el lugar de inyección (2,2%). Otras RA menos frecuentes son erupción cutánea, urticaria, náuseas y trastornos musculoesqueléticos<sup>9</sup>. Al analizar la seguridad en un estudio en vida real, se observaron eventos neurocognitivos (confusión, amnesia, demencia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con evolocumab (0,9% frente a 0,3%), sin variar en función del nivel de c-LDL obtenido<sup>11</sup>.

El objetivo del estudio es evaluar efectividad y seguridad del tratamiento con evolocumab.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes en tratamiento con evolocumab en un hospital de tercer nivel (mayo 2017-mayo 2019). Se incluyeron todos los pacientes tratados con evolocumab que llevasen 12 o más semanas de tratamiento y con datos analíticos posteriores al inicio del tratamiento. Por tanto, se excluyeron aquellos pacientes que no habían completado 12 semanas de tratamiento debido a la corta duración de tratamiento o aquellos que aun llevando más de 12 semanas, no tenían datos analíticos posteriores al inicio del tratamiento.

Las variables recogidas fueron, variables demográficas (sexo, edad), diagnóstico, tratamiento hipolipemiantre previo (estatinas, fenofibrato, ezetimiba y/o colestiramina), administración de evolocumab en monoterapia o combinado con otros tratamientos hipolipemiantes (estatinas, fenofibrato, ezetimiba y/o colestiramina) y dosis y frecuencia horaria de evolocumab. Todas ellas se obtuvieron de la historia clínica electrónica (Altamira®) y del programa de Prescripción Electrónica Asistida (PEA®).

Para evaluar efectividad se recogió el nivel de triacilglicéridos (TAG), colesterol total (c-total) y c-LDL basal y a las semanas 12, 24 y 48, entendiéndose como efectividad una reducción de estos valores, principalmente c-LDL. También se recogieron los valores de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) basales y en semana 12, 24 y 48. En cuanto a la seguridad, se recogieron las RA descritas por los pacientes en la entrevista clínica realizada en la consulta de atención farmacéutica a pacientes externos y los recogidos en la historia clínica informatizada. Se recogió principalmente la aparición de infecciones, reacción gripeal, artralgias, reacciones en el lugar de inyección, erupción cutánea y dolor muscular.

Además, se recogió la duración del tratamiento con evolocumab y en caso de que el fármaco se hubiera suspendido,

el motivo de dicha suspensión, falta de efectividad o aparición de RA. También se recogió si durante el tratamiento con el fármaco los pacientes habían sufrido algún evento CV.

El análisis estadístico de datos se efectuó con el programa SPSS®15.0. (versión para Windows®). Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas o numéricas utilizando medidas de tendencia central y dispersión. En el caso de las variables cualitativas se recogió la frecuencia expresándose los valores como porcentajes.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 79 pacientes en tratamiento con evolocumab durante 12 o más semanas, en su mayoría varones (54%) con una edad media de 62 años (rango: 37-81).

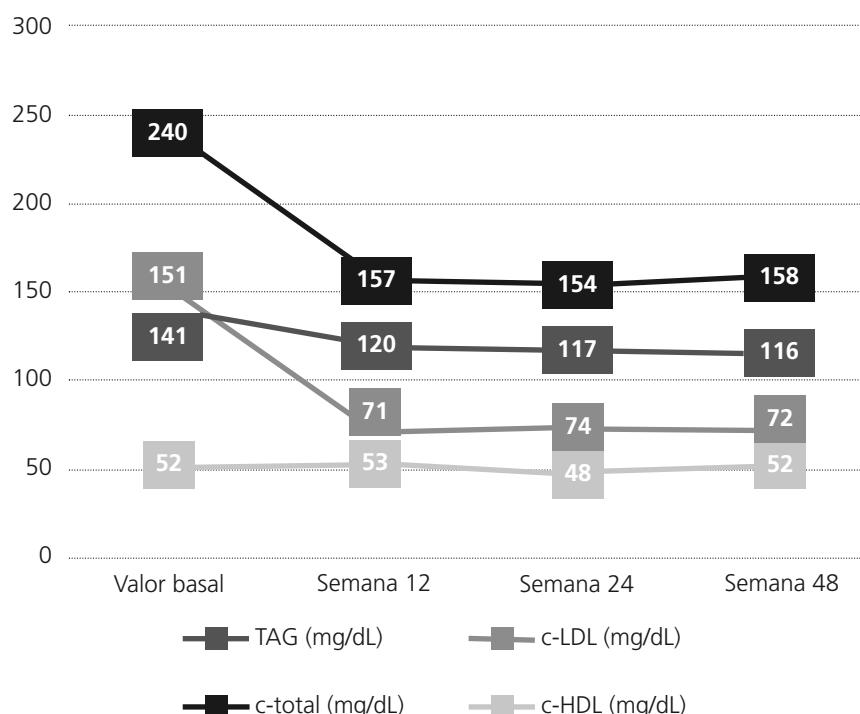
El 23% de los pacientes fueron diagnosticados de HF heterocigótica y sólo el 1% de HF homocigótica, todos ellos no controlados con la dosis máxima de estatinas tolerada. Además, el 58% de los pacientes presentaban ECV establecida no controlada con la dosis máxima de estatinas y el 96% había sido tratado con estatinas previamente, de los cuales el 55% presentaban contraindicación y/o intolerancia de las mismas. Del 96% de los pacientes tratados con estatinas previamente, el 86% la tomaban en combinación con otro fármaco hipolipemianti. La media de tratamientos hipolipemiantes previos fue de 2 (rango: 1-3).

Durante el estudio, el 37% de los pacientes recibió evolocumab en monoterapia y el 63% restante fue tratado con evolocumab en combinación con otros fármacos hipolipemiantes, principalmente ezetimiba (52%) y estatinas (41%); el 32% de los pacientes fueron tratados con 2 fármacos hipolipemiantes además de evolocumab, 28% con 1 fármaco más y sólo el 3% con tres fármacos más además de evolocumab.

La dosis de evolocumab fue en todos los casos acorde a ficha técnica y sólo en un 2% de los pacientes se espació a administraciones mensuales por control óptimo de las cifras de c-LDL (tras 11 semanas de tratamiento, 31 mg/dL) y por aparición de RA, artralgia, dolor muscular y pérdida de peso (tras 115 semanas de tratamiento; 2 años y 3 meses).

Del 100% de los pacientes, se obtuvieron datos analíticos en la semana 12 para el 95%, en la semana 24 para el 53% y en la semana 48 para el 48%. Los resultados de las medias de los valores basales, valores a la semana 12, semana 24 y semana 48 de TAG, c-total, c-LDL y c-HDL quedan detallados en la figura 1. La media de los niveles de c-LDL basales fue de 151 mg/dL y a la semana 12 del tratamiento con evolocumab estos niveles se redujeron un 53% (reducción media 80 mg/dL), datos que se mantuvieron constantes tanto en la semana 24 (51%; 77 mg/dL) como en la semana 48 (52%; 79 mg/dL). En cuanto al c-total, el valor basal medio fue de 240 y a la semana 12 del trata-

**Figura 1. Datos analíticos a la semana 12, 24 y 48**



miento con evolocumab estos niveles se redujeron un 36% (reducción media 83 mg/dL), datos que también se mantuvieron constantes en la semana 24 (36%; 86 mg/dL) y en la semana 48 (34%; 82 mg/dL).

En la tabla 1, se reflejan los pacientes que lograron alcanzar niveles de c-LDL menores de 70 mg/dL (objetivo para los pacientes de riesgo CV muy alto)<sup>4</sup>, 100 mg/dL (objetivo para los pacientes de riesgo CV alto)<sup>4</sup> y reducciones de c-LDL superiores al 50% (objetivo para los pacientes tanto de muy alto como alto riesgo CV)<sup>4</sup> respecto al valor basal tanto en la semana 12, semana 24 como semana 48.

Respecto a la seguridad, el 59% de los pacientes presentaron alguna RA, siendo las principales: reacciones en el lugar de inyección (20%), reacción de tipo gripal (20%), dolor muscular (14%), artralgia (11%), erupción cutánea (9%) e infección (8%). Otras RA menos frecuentes fueron: cefalea (4%), náuseas (4%) y cansancio (3%). Por último, hubo varias RA que se atribuyeron al fármaco, pero solo aparecieron en pacientes aislados (1%): melenas, sequedad de boca, pérdida de peso, pérdida de voz, sofocos, somnolencia y sudoración. Además, el 1% de los pacientes tuvo que aumentar el intervalo posológico por RA (artralgia y dolor muscular) y el 4% tuvieron que suspender el tratamiento por RA (erupción cutánea e infecciones; nasofaringitis y sequedad de boca; erupción cutánea).

Al cierre del estudio, el 92% de los pacientes continuaban tratamiento con una mediana de duración de 49 semanas (rango: 9-131) que corresponden a 12 meses (rango: 2-30). El 8% de los pacientes restantes habían suspendido tratamiento: 4% por RA, 1% por decisión propia, 1% por cambio de residencia a otra Comunidad Autónoma, 1% por exitus (hemorragia cerebral) y 1% por ineficacia, que había reducido en la semana 12 el c-total un 5% y el c-LDL un 4%.

Durante el tratamiento con evolocumab, el 3% de los pacientes sufrieron algún evento CV (hemorragia cerebral que conllevó exitus e infarto de miocardio sin elevación del ST).

**Tabla 1.** Datos analíticos c-LDL

	<b>Semana 12</b>	<b>Semana 24</b>	<b>Semana 48</b>
Pacientes (%) que alcanzan niveles de c-LDL <70 mg/dL	45%	50%	55%
Pacientes (%) que alcanzan niveles de c-LDL <100 mg/dL	59%	64%	71%
Pacientes (%) que alcanzan reducción de c-LDL del 50%	9%	50%	66%

## DISCUSIÓN

Evolocumab redujo los niveles de c-LDL en un 53% a la semana 12 de tratamiento, datos que se mantuvieron constantes en el tiempo, en la semana 24 y en la semana 48.

Durante una media de seguimiento de aproximadamente un año, las RA aparecieron en un 59% de los pacientes y las más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección, reacción de tipo gripal y dolor muscular.

En cuanto a la efectividad, los resultados son ligeramente inferiores a los de estudios pivotales, donde la media de reducción de c-LDL se sitúa en 57-61% en semana 12<sup>10,13</sup> y en 59% en semana 48<sup>18</sup> (en nuestro estudio valores de 53% en semana 12 y 52% en semana 48). Lo mismo sucede con los niveles objetivos de c-LDL en pacientes de muy alto y alto riesgo CV, en nuestro estudio se alcanzaron niveles de c-LDL por debajo de 100 mg/dL en la semana 12 en el 59% de los pacientes y por debajo de 70 mg/dL en el 45%, datos inferiores a los registrados previamente (90% por debajo de 100 mg/dL y 74% por debajo de 70 mg/dL)<sup>10</sup>, probablemente todo ello asociado a las comorbilidades y complejidad de los pacientes en la práctica clínica.

Respecto a la persistencia del efecto y la tolerabilidad a más largo plazo, sólo se obtuvieron datos analíticos en semana 48 del 48% de los pacientes, observándose una reducción de c-LDL en el tiempo en dichos pacientes, datos semejantes a los obtenidos en el estudio DESCARTES de 52 semanas de duración<sup>19</sup>. Además, en la bibliografía revisada, el porcentaje de pacientes que sufren algún ECV durante el tratamiento con evolocumab es de 0-1%<sup>10,13</sup>, dato parecido, pero menor, al obtenido en nuestro estudio (3%), también probablemente debido a las comorbilidades y complejidad de los pacientes en la práctica clínica.

Si comparamos los resultados de efectividad de nuestro estudio con los obtenidos en la práctica clínica habitual de otros hospitales españoles, se observan datos ligeramente desfavorables para nuestro estudio. Los resultados obtenidos en tres estudios realizados en 15-33 pacientes reflejan una reducción del 65% del c-LDL tras 12 semanas con tratamiento con evolocumab y de 41% del c-total<sup>20</sup> (53% y 36% respectivamente en nuestro estudio). Además, el 58-66% de los pacientes alcanzaron niveles de c-LDL menores de 70 mg/dL<sup>21,22</sup> (45% en nuestro estudio). Estas discrepancias podrían deberse al porcentaje de pacientes en tratamiento con evolocumab en monoterapia, 37% en nuestro estudio frente a 10% en alguno de ellos<sup>20</sup> y también a los distintos diagnósticos y perfil de pacientes que incluyen los distintos estudios.

En relación a la seguridad, los resultados de nuestro estudio son semejantes a los hallados en estudios previos, donde el 48-69% de los pacientes presentaron alguna RA, principalmente reacciones en el lugar de inyección (3-7%), dolor muscular (4-7%), artralgia (5%) y dolor de cabeza (3-12%)<sup>10,11,13</sup>, todos ellos reflejados en ficha técnica. En cam-

bio, en nuestro estudio se observan RA asociadas a evolocumab no descritas en ficha técnica ni en estudios anteriores, como son cefalea (4%), cansancio (3%) y melenas, sequedad de boca, pérdida de peso, pérdida de voz, sofocos, somnolencia y sudoración, estas últimas solo descritas por 1% de los pacientes. En cuanto al porcentaje de pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento con evolocumab por RA, la bibliografía revisada refleja un 2-8%, datos semejantes a los obtenidos en nuestro estudio (5%). En cambio, no se detectaron RA neurocognitivas, sí observadas en estudios previos<sup>10,11</sup>.

Al comparar los resultados de seguridad de nuestro estudio con los obtenidos en la práctica clínica habitual de otros hospitales españoles, se observan datos más desfavorables en nuestro estudio. El 32% de los pacientes presentaron RA, frente al 59% en nuestro estudio, siendo los más frecuentes síndromes gripales y reacciones en el lugar de inyección<sup>23</sup>. Sin embargo, en cuanto a la suspensión de evolocumab por RA los datos resultaron semejantes, entre un 3-6% en estudios previos y 5% en nuestro estudio<sup>20,22</sup>. Las diferencias halladas en la aparición de RA entre nuestro estudio y otros estudios españoles podrían ser debidas al método de recogida de RA, pues en nuestro estudio, estas RA fueron recogidas por el farmacéutico mediante entrevista clínica directa con el paciente, mientras que en los demás casos, estos datos fueron recogidos directamente de la historia clínica del paciente, que en numerosas ocasiones es escueta y con pocos datos de seguridad del fármaco.

Una de las principales limitaciones de este estudio es el número de pacientes, pues con una mayor muestra los resultados serían más contundentes. Otra limitación es la duración de tratamiento, pues sería interesante conocer si el efecto hipolipemiante se mantiene a lo largo de más de un año de tratamiento para así comprobar la repercusión de dichos fármacos en la prevención de la morbilidad cardiovascular a más largo plazo, pues en el periodo de nuestro estudio el 3% de los pacientes presentó algún ECV durante el tratamiento con evolocumab. Por último, sería interesante hacer un estudio por diagnóstico y perfil de paciente para conocer qué subgrupos de pacientes podrían beneficiarse más o menos del tratamiento con evolocumab.

## CONCLUSIONES

Evolocumab constituye una alternativa terapéutica para el tratamiento de la hipercolesterolemia cuando las estatinas u otros hipolipemiantes no son eficaces o están contraindicados, pues se observó una reducción del 53% de los niveles de c-LDL en la semana 12 en pacientes con dicho tratamiento, datos que se mantuvieron constantes en la semana 24 y 48.

En los ensayos pivotales de evolocumab, el criterio de valoración principal de eficacia fue el porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el c-LDL, resultados

sólo ligeramente superiores a los obtenidos en nuestro estudio, lo que corrobora que en la práctica clínica habitual evolocumab puede ser una alternativa terapéutica en hipercolesterolemias. Además, a pesar de la notable frecuencia de aparición de RA, en pocos casos conllevaron la suspensión del fármaco, pues se trataba de RA leves, lo que otorga a este medicamento cierta seguridad. El corto periodo de uso de este fármaco refleja la necesidad de realizar estudios a más largo plazo y con más número de pacientes para comprobar su repercusión en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016;37(42):3232-45.
- González Sanchidrián S, Labrador Gómez PJ, Aguilar Aguilar JC, Davin Carrero E, Gallego Domínguez S, Gómez-Martino Arroyo JR. Evolocumab para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en enfermedad renal crónica avanzada y diálisis. Nefrología. 2019;39(2):218-20.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2016;69(10):939.e1-e87.
- Botet JP, Pintó X. Una visión actualizada del tratamiento hipolipemiante de alta intensidad en los pacientes de alto riesgo cardiovascular. Clin Investig Arterioscler. 2016;28(1):19-30.
- Pintó X, García Gómez MC. Nuevos tratamientos para la hipercolesterolemia. Med Clin. 2016;146(4):172-177
- Corral P, Ruiz AJ. Inhibidores de PCSK-9, efectos sobre el cLDL e implicaciones futuras: lo que se debe saber. Hipertens Riesgo Vasc. 2017;34(4):176-83.
- Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-Associated Muscle-Related Adverse Effects: A Case Series of 354 Patients. Pharmacotherapy. 2010;30(6):541-53.
- Ficha técnica evolocumab [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Febrero 2017]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151031008/FT\\_1151031008.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151031008/FT_1151031008.html.pdf).
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1500-9.
- Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and Safety of Longer-term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients with Hypercholesterolemia: 52-week Results from the Open-label Study of Long-term Evaluation Against C-LDL (OSLER) Randomized Trial. Circulation. 2014;129(2):234-43.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. Ann Intern Med. 2016;164(9):600-7.
- Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2531-40.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(18):1870-82.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):331-40.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2541-8.
- Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era in the management of atherosclerotic cardiovascular disease. World J Cardiol. 2017;9(2):76-91.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014;370(19):1809-19.
- Idiong Muñoz I, Martínez Nieto C, Ramírez Herraiz E, Pérez Abanades M, Puiz García S, Morell Baladrón A. Efectividad y seguridad de evolocumab en la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. En: Calleja Hernández MA, Lozano Blázquez A. Libro de comunicaciones SEFH 2017. p. 531.
- Villamayor Blanco L, Fortes González MS, Castro Domínguez JM, Vázquez Blanco S, De Miguel Bouzas JC, Herrero Poch L. Eficacia y seguridad de evolocumab en el tratamiento de la hipercolesterolemia. En: Calleja Hernández MA, Lozano Blázquez A. Libro de comunicaciones SEFH 2018. p. 402.
- González González MA, Ferreras López N, Ortega Valin L, Flores Vergara GM, García Del Egido A, Álvarez Nuñez N, Martínez Álvarez E, Guerra González M. Modificación del perfil lipídico en pacientes tratados con evolocumab. En: Calleja Hernández MA, Lozano Blázquez A. Libro de comunicaciones SEFH 2018. p. 402.
- Talens Bolos A, Laborda Martínez J, Herraiz Robles P, Bonete Sánchez M, Marcos Ribes B, Campillo López J, Aznar Saliente M. Efectividad y seguridad de evolocumab. En: Calleja Hernández MA, Lozano Blázquez A. Libro de comunicaciones SEFH 2017. p. 590.



## Biosimilares Fresenius Kabi

Living beyond disease

Nuestra devoción por brindar tratamientos de alta calidad y accesibles, junto con nuestra filosofía de poner a los pacientes primero, constituye el eje fundamental de nuestra reputación, que ahora trasladamos a la nueva unidad de biosimilares.

# La Farmacoepidemiología como una estrategia útil en diabetes mellitus: experiencia en un Centro Sanitario de Mendoza, Argentina

PALOMO VB<sup>1</sup>, MANUCHA W<sup>2</sup>, CALDERÓN CP<sup>3</sup>

1 Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes. Gobierno de Mendoza (Argentina)

2 Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza (Argentina)

3 Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. San Luis (Argentina)

Fecha de recepción: 30/07/2019 - Fecha de aceptación: 16/09/2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300004>

## RESUMEN

**Introducción:** La diabetes mellitus (DM) es de importancia para la salud pública y la Farmacoepidemiología constituye una herramienta útil para controlarla.

**Objetivo:** Determinar frecuencia, comorbilidades, dispensación y consumo de medicamentos en un Centro de Atención Primaria de la Salud de Mendoza, Argentina.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo en 700 pacientes adultos, se determinó frecuencia de DM, comorbilidades, dispensación

y consumo de medicamentos.

**Resultados:** Se encontró asociación entre sexo masculino y riesgo de DM. La DM tipo 2 fue la más frecuente. La hipertensión arterial fue la comorbilidad asociada a DM. Fármacos más dispensados: insulina y metformina, fármacos más consumidos: metformina luego enalapril.

**Conclusiones:** El análisis farmacoepidemiológico permitió detectar problemas relacionados con la DM, sus comorbilidades y tratamientos. Estos estudios favorecen la preventión y tratamiento de la DM.

Palabras clave: **Diabetes mellitus, comorbilidades, consumo, dispensación, Farmacoepidemiología.**

## *Pharmacoepidemiology as a useful strategy in diabetes mellitus: experience in a Health Center in Mendoza, Argentina*

### SUMMARY

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is essential for public health, and Pharmacoepidemiology is a useful tool to control it.

**Objective:** To determine frequency, comorbidities, dispensation, and consumption of medicines in a Primary Health Care

Center of Mendoza, Argentina.

**Methodology:** A descriptive, observational, cross-sectional, retrospective study was carried out in 700 adult patients, frequency of DM, comorbidities, dispensation, and consumption of medications was determined.

**Results:** Association between male sex and the risk of DM was found. Type 2 DM was the most frequent. Hypertension was the comorbidity associated with DM. Most dispensed drugs: insulin and metformin, most consumed drugs: metformin then enalapril. **Conclusion:** The pharmacoepidemiological analysis allowed to detect problems related to DM, its comorbidities, and treatments. These studies favor the prevention and treatment of DM.

Key Words: **Diabetes mellitus, comorbidities, consumption, dispensation, Pharmacoepidemiology.**

### INTRODUCCIÓN

Patologías crónicas como diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA) representan un gran desafío epidemiológico por la elevada frecuencia con que se manifiestan principalmente en la población anciana, constituyendo un problema de salud pública global.

La DM es un desorden metabólico caracterizado por hiper glucemia crónica consecuencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas por la disminución de la secreción y/o acción de la insulina. Su progresión, falta de diagnóstico y/o tratamiento inadecuado

predispone a micro lesiones en retina, riñón y nervios. Del mismo modo puede provocar macro lesiones vasculares en cerebro, corazón y miembros inferiores.

Originalmente la etiopatogenia la clasificó en tipo 1 (DM1, destrucción de células del páncreas con déficit absoluto de insulina) y tipo 2 (DM2, con pérdida progresiva de la secreción de insulina y/o con resistencia a la misma). Actualmente se conoce que la DM2 es una patología heterogénea y que debería clasificarse detalladamente, permitiendo identificar a los individuos con mayor riesgo de complicaciones e implementar los tratamientos más apropiados<sup>1</sup>.

Organismos mundiales de salud destacan el impacto de la DM a nivel de mortalidad y morbilidad causadas por las complicaciones metabólicas, cardiovasculares y renales<sup>2</sup>. Paralelamente, incrementa el desarrollo de factores que contribuyen a multiplicar las complicaciones tales como el crecimiento de la población y su envejecimiento<sup>3</sup>.

La prevalencia de DM1 incrementa principalmente en menores de 5 años, alcanzando en Europa, Oriente Medio y Australia del 2 al 5% anual, en Escandinavia el 20%, en China y Japón menos del 1%, y en Estados Unidos es del 7% aproximadamente<sup>4</sup>.

En Argentina existen pocos datos de prevalencia e incidencia de DM. La prevalencia de DM de Avellaneda (Buenos Aires) en grupos de 3-12 y 13-20 años fue de 0,45/1.000 y 1,25/1.000, respectivamente<sup>5</sup>. Otro estudio sobre incidencia de DM, realizado durante diez años en Avellaneda, y en las provincias de Córdoba, Corrientes y Tierra del Fuego fue: 6,5; 7,0; 4,3 y 8,0, respectivamente; sumándose durante un año la provincia de Chaco y los partidos de Berazategui y Bahía Blanca (Buenos Aires), cuyos resultados fueron 1,72; 6,7 y 7,82, respectivamente<sup>6</sup>.

La incidencia de DM1 a nivel mundial es muy variable, probablemente como consecuencia de sub-registro, variaciones metodológicas, étnicas, ambientales, socioeconómicas, o la asociación a patologías autoinmunes<sup>7</sup>.

La DM2 representa el 90-95% de los casos de DM y tiene una creciente prevalencia con la edad, iniciándose en cualquier etapa de la vida. Se procura que los pacientes logren el control metabólico con actividad física, alimentación adecuada y utilizando antidiabéticos orales. No obstante, tarde o temprano requerirán insulina para lograrlo. La DM2 se asocia frecuentemente a otros factores de riesgo cardiovascular (RCV) como obesidad, HTA y dislipidemia. Su detección temprana posibilitaría su reversión y como consecuencia una mejor calidad de vida<sup>8</sup>.

Esta patología se ha vuelto pandémica con crecimiento a nivel mundial, principalmente en los países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) vaticina que la población mundial con DM2 se duplicará en el año 2030<sup>9</sup>. Asimismo, menciona que estas estadísticas podrían modificarse con intervenciones que disminuyan o eviten el aumento de factores predisponentes<sup>8</sup>. Conocer el uso adecuado del arsenal terapéutico disponible contribuiría a lograr este objetivo.

En el año 2000 se estimó que había 1.426.000 de diabéticos en Argentina, y que llegarían a 2.457.000 en el 2030<sup>10</sup>. Encuestas realizadas en este país determinaron un aumento de: prevalencia de factores de riesgo de DM del 8,4% al 9,6% entre 2005 y 2009<sup>11</sup>, de controles de glucemia de 69,3% a 75,7% y de prevalencia de DM2. El aumento de los dos últimos valores es probable que se deban a un mejor acceso a los servicios preventivos<sup>12</sup>. La falta de acceso a los servicios de salud y a la educación conlleva a la presencia de posibles sesgos por desconocimiento del entrevistado respecto a su estado de riesgo<sup>13</sup>, pudiendo subestimar la prevalencia de DM2<sup>14-15</sup>.

El tratamiento de la DM tiene como objetivo prevenir las complicaciones micro y macrovasculares que llevan a elevada morbi-mortalidad. No es suficiente controlar los valores de la hemoglobina glicosilada porque sólo implica la disminución de las complicaciones microvasculares. Dentro de los fármacos antidiabéticos, la metformina es superior que las sulfonilureas e insulina para disminuir las complicaciones macrovasculares y reducir la morbi-mortalidad<sup>16</sup>.

Los beneficios de bajar intensivamente la glucemia se pujieron en duda, porque se puede reducir el riesgo de complicaciones microvasculares y levemente del infarto agudo de miocardio, pero se asocia a mayor riesgo de hipoglucemias graves y mortalidad<sup>17-18</sup>.

Las sulfonilureas se indican cuando está contraindicada o no es tolerada la metformina. En ancianos y pacientes con mala adherencia son de elección, la glicazida y glimepirida por presentar menor riesgo de hipoglucemias graves que glibenclamida y por ser de una toma diaria lo que además facilita la adherencia<sup>19</sup>.

El tratamiento con tres fármacos simultáneos debe ser evaluado apropiadamente considerando los posibles beneficios frente a los riesgos en cada paciente en particular. Previo agregado de un tercer fármaco, se deberían hacer intervenciones que no impliquen riesgos y que aumenten los beneficios como disminuir el sedentarismo, el tabaquismo, la presión arterial y controlar la alimentación. Ante el control insuficiente de la hiperglucemias con metformina, se puede agregar una sulfonilurea<sup>20</sup>.

Insulina es la mejor opción cuando la hemoglobina glicosilada oscila entre 8%-9%, su administración no es un inconveniente si el índice de masa corporal (IMC) <35 kg/m<sup>2</sup>, cuyas ventajas son mayor experiencia de uso, eficacia y seguridad a largo plazo. Además, se puede intensificar el tratamiento de acuerdo a la evolución de la patología. Sus desventajas son que puede producir hipoglucemias, aumento de peso e interferencia en las actividades cotidianas. Cuando se inicia un tratamiento con insulina, se recomienda continuar el tratamiento con metformina, controlando la posible aparición de hipoglucemias<sup>21</sup>.

El tratamiento farmacológico debe iniciarse cuando las medidas no farmacológicas resultan insuficientes para alcanzar el objetivo terapéutico. Metformina se considera la primera opción de tratamiento oral para pacientes con DM2, tanto obesos como no obesos, estando contraindicada en pacientes con filtración glomerular disminuida<sup>19,21</sup>.

Finalmente, se conoce muy bien que la prevalencia de DM en Argentina es elevada, que la prescripción de medicamentos es un proceso clínico individualizado y dinámico con patrones de prescripción que pueden estar fuertemente influenciados por determinantes sociales, económicos y/o promocionales<sup>22</sup>, y que los estudios de utilización de medicamentos realizados hasta el momento en atención primaria de la salud en la provincia de Mendoza son escasos. Dentro de ellos, cabe citar uno realizado por nuestro grupo de trabajo relacionado a una patología crónica muy frecuente en atención primaria, la HTA<sup>23</sup>. Por último, los pacientes que padecen DM son muy vulnerables a sufrir reacciones adversas medicamentosas y a presentar factores de riesgo asociados a la polifarmacia.

La Farmacoepidemiología como ciencia específica que estudia el uso y los efectos de los medicamentos en una población y momento determinados, resulta una herramienta muy útil para detectar las modificaciones en el consumo de medicamentos en diferentes situaciones clínicas y analizar posibles causas y proponer soluciones a los problemas detectados.

Por lo tanto, se visualiza una necesidad concreta en desarrollar investigaciones que permitan conocer más acerca de esta patología, de los factores de riesgo asociados, del uso y de los efectos de los fármacos en pacientes diabéticos. Por esta razón, nuestro objetivo central fue determinar la frecuencia de patologías crónicas con principal énfasis en DM, sus comorbilidades, distribución por sexo y edad, presencia de factores de riesgo y

simultáneamente analizar la prescripción de monofármacos en un Centro de Atención Primaria de la Salud (CAPS) perteneciente al subsector estatal del Sistema provincial de Salud del Ministerio de Salud en el departamento de Godoy Cruz (Mendoza, Argentina).

## METODOLOGÍA

El CAPS N° 30 es un centro referente cabecera del Área Sanitaria del departamento de Godoy Cruz provincia de Mendoza y está situado en un área densamente poblada. Es un centro urbano que cuenta con servicios de Guardia, Pediatría, Cardiología, Diabetología, Psiquiatría, Ginecología, Enfermería, Vacunatorio, Radiología, Laboratorio Clínico, Bacteriología y Farmacia, entre otros. El cuerpo médico está integrado por médicos clínicos, de familia, diabetólogos, cardiólogos, psiquiatras, pediatras, etc.

Aquí se realizó un estudio farmacoepidemiológico de tipo descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo de indicación-prescripción para el total de los pacientes mayores de 15 años que padecían alguna enfermedad crónica y que concurrieron al Servicio de Farmacia del mencionado CAPS durante junio del 2015. Cabe mencionar que el CAPS atendió aproximadamente 21.400 consultas mensuales correspondientes al grupo de pacientes mencionado anteriormente.

Se recolectaron datos estadísticos de consultas y de registros que realizó la farmacia, tales como edad, sexo, patología principal, comorbilidades, prescripciones realizadas: tipo de fármaco, concentración, forma farmacéutica, dosis/día, número de unidades dispensadas mensualmente. Se analizaron las dispensaciones realizadas de un total de 700 pacientes con enfermedades crónicas. Se utilizaron el Vademécum del Área, la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10)<sup>24</sup>, la Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)<sup>25</sup>, las estadísticas de consultorio externo de InfoSalud-Web del Ministerio de Salud y del software de gestión de insumos conocido como Sistema de Información Consolidada (SIDICO-WEB).

Los datos se procesaron en planilla Microsoft Excel 2010. Para el análisis estadístico se utilizó Chi cuadrado y se consideró diferencia significativa una  $p<0,05$ . Se calcularon las dosis diaria definida (DDD/1.000 pacientes diabéticos/día<sup>26</sup> para conocer el consumo de medicamentos en el periodo de tiempo analizado y para poder realizar comparaciones entre distintos centros, regiones, provincias y países.

**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 15 años con enfermedades crónicas, que fueron atendidos por un profesional médico en el CAPS N° 30, y a los que se les dispensaron medicamentos en el Servicio de Farmacia del mencionado CAPS durante el mes de junio del 2015.

**Resguardos éticos:** En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los pacientes y profesionales de la salud involucrados en este estudio.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El CAPS en estudio atendió aproximadamente 31.400 consultas mensuales de las cuales 21.400 (68%) correspondieron a pacientes mayores de 15 años. Por otro lado, dentro de dicho grupo etario el número total de pacientes estudiados con enfermedades crónicas fue de 700.

### Datos sociodemográficos

La distribución de los pacientes por sexo dentro del total de pacientes con enfermedades crónicas (700) fue la siguiente: mujeres 411 (59%) y hombres 289 (41%), siendo la diferen-

cia entre ambos sexos significativa ( $\chi^2$ :  $p<0,0007$ : F vs. M). Estos resultados concuerdan con otras investigaciones donde se ha detectado que la mujer asiste más frecuentemente que el hombre para su atención médica<sup>27</sup>.

Por otro lado, los grupos etarios que conformaron la población en estudio estuvieron compuestos por 63 (29%) pacientes menores de 29 años, 175 (25%) de 30 a 49 años, 420 (60%) de 50 a 69 años y 42 (6%) mayores de 70 años. La distribución por grupos etario dio diferencia significativa ( $\chi^2$ :  $p<0,0001$ ).

La edad promedio fue 52,5 años  $\pm$  12,84 oscilando entre 15 y 90 años. El grupo etario mayoritario fue el comprendido entre los 50 y 69 años, representando el 60% de los pacientes con patologías crónicas (421) y dentro de este grupo el 61% (256) fueron mujeres.

### Especialidad del médico

Se determinó a que médicos especialistas acudieron mayoritariamente los pacientes crónicos, y entre ellos se destacan los siguientes: generalista (336; 48%), diabetólogo (196; 28%) y psiquiatra (109; 15,6%), cardiólogo (49; 7%) y otros (10; 1,4%), encontrándose diferencia significativa entre los mismos ( $\chi^2$ :  $p<0,0001$ ). Se destaca una elevada concurrencia de los pacientes crónicos a los médicos generalistas y al médico diabetólogo lo que responde al perfil de los pacientes estudiados.

### Patologías crónicas frecuentes

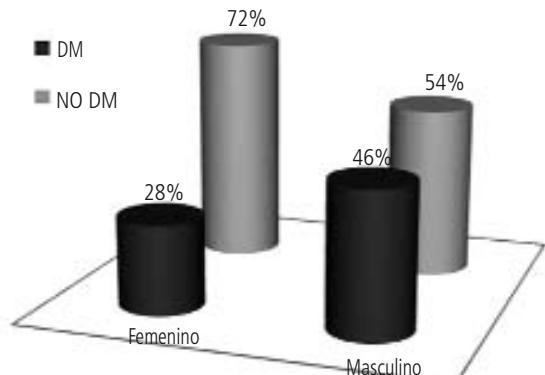
Las patologías crónicas frecuentes que se diagnosticaron en el CAPS analizado fueron en orden decreciente las siguientes: DM: 248 (35%), ansiedad 243 (35%), HTA 225 (32%), hiperlipidemia 78 (11%), e hipotiroidismo 29 (4%), depresión 22 (3%), existiendo diferencia significativa entre las mismas ( $\chi^2$ :  $p<0,0001$ ). Los porcentajes fueron calculados sobre el total de los pacientes crónicos que además presentaron un alto porcentaje de comorbilidades.

Teniendo en cuenta las consultas realizadas, la prevalencia para DM fue de 11,5%. Los resultados encontrados fueron similares a los obtenidos por Ferrante y col.<sup>13</sup> con respecto a la frecuencia de HTA, pero no para DM. En el 2009 estos autores determinaron que el 34,5% presentó presión arterial elevada al menos en una consulta. Por otro lado, el control de glucemia se incrementó de 69,3% en 2005 a 75,7% en 2009 aumentando en ese mismo periodo la prevalencia de diabetes o glucemia de 8,4% a 9,6%. La gran diferencia en la prevalencia de DM respecto al estudio anterior se justifica porque la recolección de los datos se realizó desde el Servicio de Farmacia del CAPS N° 30 que es el encargado de la provisión de insulina para toda el Área Sanitaria de Godoy Cruz y que además cuenta con médico diabetólogo. Igualmente, la prevalencia tan elevada de ansiedad sería consecuencia de la presencia de un médico psiquiatra en este CAPS al cual acuden pacientes derivados de otros CAPS del Área sanitaria de Godoy Cruz.

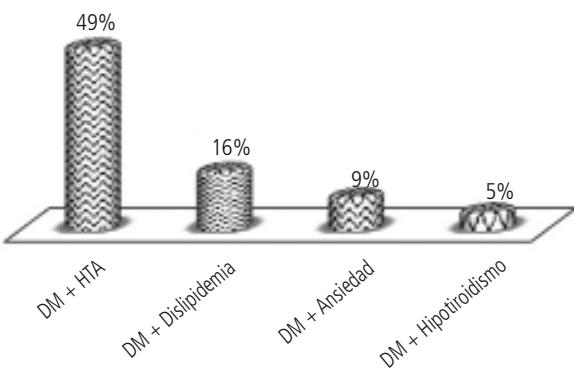
### Comparaciones entre la población diabética y la no diabética

La diferencia entre pacientes diabéticos 245 (35%) y no diabéticos 455 (65%) fue significativa ( $\chi^2$ :  $p<0,0001$ ). En la Figura 1 se puede observar la distribución de los pacientes en presencia o no de diabetes en función del sexo, encontrándose diferencia significativa entre ambos grupos.

En este caso, se determinó la existencia de una asociación clínicamente significativa entre el sexo masculino y la prevalencia de DM.

**Figura 1. Distribución de los pacientes crónicos según el sexo y la presencia o no de diabetes**

$\chi^2$ : p<0,0001; OR: 2,14 (1,56-2,93).

**Figura 2. Comorbilidades presentes en los pacientes diabéticos**

Distribución de los pacientes con DM según sus comorbilidades ( $\chi^2$ : p<0,0001).

**Tabla 1. Distribución de los pacientes según tipo de DM y requerimiento de insulina**

Tipo DM	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>DM1</b>	46	40%	63	48%	<b>109</b>	44%
<b>DM2</b>	46	40%	41	31%	<b>87</b>	35%
<b>DM2 I-R</b>	24	21%	28	21%	<b>52</b>	21%
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>100%</b>	<b>132</b>	<b>100%</b>	<b>248</b>	<b>100%</b>

Tipo de diabetes (DM) y el requerimiento de insulina (I-R) ( $\chi^2$ : p<0,0047). Distribución de los pacientes teniendo en cuenta tipo de DM, I-R y sexo de los pacientes ( $\chi^2$ : n.s.).

### Distribución de la población diabética

En la distribución de los pacientes diabéticos respecto al sexo: F 115 (47%), M 130 (53%) (F vs. M,  $\chi^2$ : n.s.) y según el tipo de diabetes: DM1 108 (44%), DM2 137 (56%) (DM1 vs. DM2,  $\chi^2$ : n.s.), no se detectaron diferencias significativas. Se determinó que la frecuencia de DM1 fue elevada y difiere de lo encontrado por otros autores<sup>28</sup> donde DM1 y DM2 representaron el 10,36% y 89,3%, respectivamente. Por otro lado, la distribución por grupo etario fue significativamente diferente tanto para DM1: menores de 29 años: 15 (14%: entre 30-49 años: 33 (30%), entre 50-69 años: 60 (55%) como para DM2: menores de 29 años: 3 (2%); entre 30-49 años: 24 (17%); entre 50-69 años: 106 (76%) ( $\chi^2$ : p<0,0001). Esta distribución mayoritaria en el grupo etario de 50 a 69 años se explica porque en el envejecimiento se producen cambios hormonales y metabólicos que aumentan la prevalencia de síndrome metabólico que favorece la aterogénesis, morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por el contrario, con respecto al sexo no se detectaron diferencias significativas en ambos tipos de DM, para DM1: sexo femenino 46 (42%), sexo masculino: 63 (58%), para DM2, sexo femenino: 70 (52%), sexo masculino: 68 (48%) ( $\chi^2$ : n.s.).

Paralelamente la Tabla 1 muestra la distribución de los pacientes diabéticos teniendo en cuenta el requerimiento de insulina. Los resultados demuestran que existe un elevado porcentaje de pacientes diabéticos con pobre control glucémico lo que claramente favorecería la progresión de esta patología.

### Comorbilidades frecuentes en pacientes diabéticos

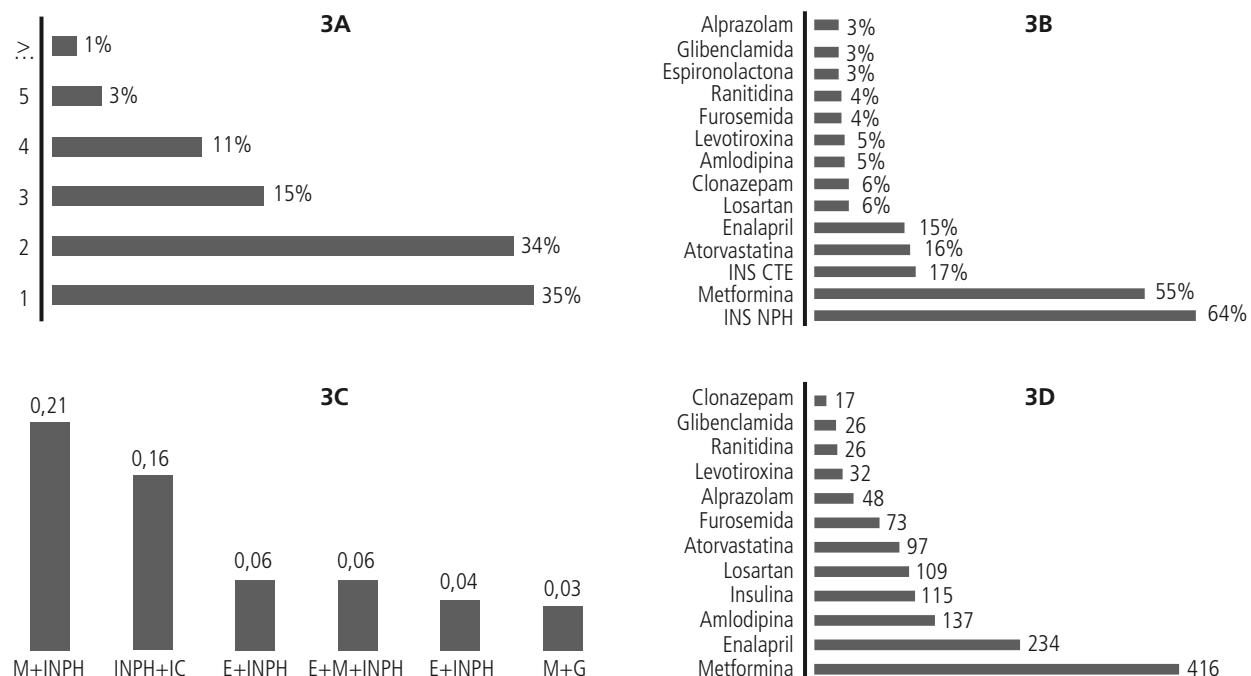
Las comorbilidades frecuentes se encuentran representadas en la Figura 2. Las patologías concomitantes presentes en

los pacientes con DM fueron, en orden decreciente las siguientes: HTA, dislipidemia, ansiedad, hipotiroidismo siendo significativamente diferentes entre sí. Teniendo en cuenta la alta frecuencia de pacientes con DM e HTA, simultáneamente se analizó la posible asociación de ambas patologías según el tipo de diabetes no detectándose una asociación significativa con una de ellas ( $\chi^2$ : n.s.).

### Dispensación de fármacos en pacientes diabéticos

En la Figura 3 se puede observar que tipo de fármacos se dispensaron en los pacientes con DM. Aquí se ha representado el número de fármacos dispensados por paciente expresados en porcentaje (Figura 3A). Al respecto, no existe consenso sobre criterios de números de fármacos y polimedición resultando ser arbitrarios. En nuestro caso, se determinó la prescripción de 2 fármacos o más en el 65% de los pacientes que según algunos autores sería suficiente para considerarlo como polifarmacia<sup>29</sup>. En cambio, si se consideran 4 o más fármacos según otros autores<sup>30</sup>, la polimedición alcanzaría sólo al 15%. Además, se observó la dispensación de monofármacos en pacientes con DM siendo su frecuencia significativamente diferente principalmente para insulina y metformina (Figura 3B), mientras que en el caso de combinaciones de fármacos se destacó la combinación de metformina con insulina (Figura 3C). Finalmente, el consumo de metformina y enalapril fue mayor cuando se expresó como DDD/1.000 pacientes diabéticos/día (Figura 3D).

Teniendo en cuenta que la DM2 es una patología crónica con un alto impacto en la morbilidad y la mortalidad que conduce a un elevado gasto sanitario que requiere tratamiento individualizado y educación respecto al control de los factores de

**Figura 3. Fármacos dispensados**

3A. Número de fármacos prescritos en pacientes diabéticos ( $\chi^2$ : p<0,0001). 3B. Monofármacos dispensados en pacientes con DM ( $\chi^2$ : p<0,0001). 3C. Combinaciones de fármacos más frecuentemente dispensados ( $\chi^2$ : p<0,0001). 3D. Consumo de fármacos expresados como dosis diaria definida cada 1.000 pacientes diabéticos por día (DDD/1.000 pacientes diabéticos/día) ( $\chi^2$ : p<0,0001). M: metformina; INPH: insulina protamina neutra de Hagedorn; IC: insulina corriente; E: enalapril; G: glibenclamida.

riesgo y de la glucemia, como así también respecto a los beneficios que traen aparejados los hábitos saludables, se considera que el farmacéutico debe ser un participante activo en el control y la prevención de los riesgos asociados a la DM. Las personas que padecen diabetes deben apoyarse en el farmacéutico porque realiza el seguimiento de los tratamientos y facilita la adherencia mediante diversas estrategias y herramientas, porque puede advertir sobre la posible aparición de interacciones de diversa gravedad. En relación a los hábitos de vida, el farmacéutico recuerda respecto a los cuidados necesarios que deben tener en relación con la alimentación, la higiene, el uso de calzado y ropa adecuados y con la actividad física que les permita controlar el peso corporal. Además, el farmacéutico aconseja la realización de los controles analíticos de glucemia con la periodicidad que indique el médico. Su participación activa en la implementación de medidas educativas que promuevan la adquisición de dichos hábitos saludables y que contribuyan a prevenir el incremento tanto de la incidencia como la prevalencia de esta patología que trae aparejados severos problemas de salud para el paciente y serios inconvenientes para todo sistema sanitario. Por otro lado, conociendo que la DM es prevenible, se deben proponer y aplicar políticas de salud pública que favorezcan la implementación de medidas efectivas de promoción, prevención y tratamiento.

## CONCLUSIONES

Los datos sociodemográficos obtenidos nos permiten concluir que un mayor número de mujeres asistieron al centro de salud. Por otro lado, existe una asociación significativa entre el sexo masculino y el riesgo de DM. Con respecto a la edad, se detectó que el grupo de 50-69 años fue el más afectado por esta patología, y en relación al tipo de diabetes, la DM tipo 2 fue más fre-

cuente que la del tipo 1. Entre las comorbilidades, la HTA fue la más frecuente, lo que indica una fuerte asociación entre las dos patologías; luego siguen la dislipidemia y la ansiedad.

En cuanto a los medicamentos, los dispensados con mayor frecuencia fueron insulina y metformina, sin embargo, los más consumidos de acuerdo con las dosis diarias definidas fueron metformina seguida de enalapril.

Finalmente, se concluye que la Farmacoepidemiología es una herramienta útil para detectar modificaciones en parámetros relacionados a la prevalencia y al tratamiento de diabetes mellitus, sus comorbilidades y permite sugerir actuaciones acordes a la situación encontrada.

## Limitaciones de este estudio

Este estudio presenta como limitación la obtención de los datos desde la dispensa, es decir de los medicamentos entregados por la farmacia a los pacientes que fueron atendidos en dicho CAPS. Este centro en particular entrega insulinas al 60% de los pacientes del Área Sanitaria porque es donde hay diabetólogo y farmacia a modo de garantizar la conservación y el seguimiento de los pacientes que requieren insulina. Lo mismo ocurre en el caso de los psicofármacos por la presencia de un psiquiatra que recibe a los pacientes de toda el Área Sanitaria del departamento.

**Financiamiento:** El presente trabajo ha sido financiado por la Universidad Nacional de San Luis [Proyecto de Ciencia y Técnica 2-0416].

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-9.
2. Danaei G, Lawes C, Vander Hoorn S, Murray C, Ezzati M. Review. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet.* 2006;368(9548):1651-9.
3. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet.* 2011;377:568-77.
4. Weedon M, Frayling T. Insights on pathogenesis of type 2 diabetes from MODY genetics. *Curr Diab Rep.* 2007;7(2):131-8.
5. Martí M, de Sereday M, Damiano M, Moser M, Varela A. Prevalencia de diabetes en una población escolar de Avellaneda, Argentina. *Medicina (Buenos Aires).* 1994;54:110-6.
6. Diabetes Mondiale Project Group. (DIAMOND). Incidence of Childhood Type 1 Diabetes worldwide. *Diabetes Care.* 2000;23:1516-26.
7. Dieuzeide G, Alvarez A, Alvarriñas J, Burlando G, Capurro L, Commendatore V, et al. (Expertos de la Soc Arg de Diabetes). Guías de Práctica Clínica para el Manejo de la Diabetes Tipo 1. 2012.
8. Academia Nacional de Medicina. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Buenos Aires, 2008.
9. Mathers C, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
10. World Health Organization. Diabetes Programme. WHO Region of the Americas. Prevalence of diabetes in the WHO Region of the Americas. [http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/index3.html](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index3.html) [consultada el 15 de mayo de 2019].
11. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M, Laspur S. 2009. Encuesta nacional de factores de riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. *Rev Argent Salud Pública.* 2011;2: 34-41
12. Rubinstein A, Gutiérrez L, Beratarrechea A, Irazola V. Increased Prevalence of Diabetes in Argentina Is Due to Easier Health Care Access Rather than to an Actual Increase in Prevalence. *PLoS One.* 2014;9(4):e92245.
13. Selden C, Zorn M, Ratzan S, Parker R (2000) Health literacy. January 1990 through 1999. NLM Publication # CBM 2000-1. Bethesda, MD: National Library of Medicine. <https://www.nlm.nih.gov/archive/20061214/pubs/cbm/hliteracy.html> [consultada el 26 de febrero de 2019].
14. Agrawal S, Ebrahim S. Prevalence and risk factors for self-reported diabetes among adult men and women in India: findings from a national cross-sectional survey. *Public Health Nutr.* 2012;15(6):1065-77.
15. Danaei G, Friedman A, Oza S, Murray C, Ezzati M. Prevalencia de la diabetes y el diagnóstico en los Estados Unidos: análisis de las encuestas de salud. *Popul Health Metr.* 2009;7:16.
16. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
17. Gerstein H, Miller M, Byington R, Goff D Jr, Bigger J, Buse J, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2008;358(24): 2545-59.
18. Hemmingsen B, Lund S, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6): CD008143.
19. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, ed. Vitoria-Gasteiz, 2014.
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; 3(1d).
21. Hemmingsen B, Christensen L, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund S, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ.* 2012; 344:e1771.
22. Valsecia M, Morales S, Meneghini R, Luna D, Liebrich N, Vega Echeverría A, et al. Prescripción en seis Centros de Atención Primaria de Salud de la ciudad de Corrientes, Argentina. *Boletín Fármacos.* 2002;5(2):51-4.
23. Palomo V, Manucha W, Calderón C. Hypertension, Associated Risk Factors and Mono-Drugs Prescription in a Primary Care Center. *Lat Am J Pharm.* 2016;35(4):650-8.
24. World Health Organization. ATC Classification and DDD Assignment Publication WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/); 2016 [consultada el 5 de febrero de 2019].
25. World Health Organization, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>; 2010 [consultada el 17 de marzo de 2019].
26. Laporte J, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2da. Ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas SA. Masson-Salvat Medicina; 1993.
27. Rosa-Jiménez F, Montijano Cabrera A, Ilia Herráiz Montalvo C, Zambrana García J. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres? *An Med Interna (Madrid).* 2005;22:515-9.
28. Cordero-Hernández A, Pinto-Almazán R. Diabetes mellitus tipo 1 y 2. Estudio epidemiológico del primer año del servicio de Consulta Externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. *Evid Med Invest Salud.* 2014;7(1):10-8.
29. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Meyboom-de Jong B. The development of polypharmacy: A longitudinal study. *Fam Pract.* 2000;17:261-7.
30. Rollason V, and Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: A systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging.* 2003;20:817-32.

 Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.

# Análisis de las prescripciones nuevas al alta de un Servicio de Urgencias Hospitalario. Impacto en la seguridad y eficiencia

RIVAS-CLEMENTE FPJ<sup>1</sup>, GARCÍA-MUÑOZ C<sup>2</sup>, OCHOA-VILOR S<sup>3</sup>, PÉREZ-BAENA S<sup>4</sup>, HURTADO-GALLAR J<sup>5</sup>

1 Dirección Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

3 Centro de Salud Guayaba. Madrid (España)

4 Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid (España)

5 Centro de Salud General Ricardos. Madrid (España)

Fecha de recepción: 05/08/2019 - Fecha de aceptación: 03/09/2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300005>

## RESUMEN

Objetivo: Analizar las prescripciones nuevas al alta del Servicio de Urgencias Hospitalario: perfil de utilización, grado de adecuación a la Guía Farmacoterapéutica del hospital (GFT), calidad de la prescripción y estimación de costes.

Método: Estudio descriptivo transversal. Las variables incluyeron número de medicamentos prescritos, si se hizo según Denominación Oficial Española, financiación por el Sistema Nacional de Salud, adecuación a la GFT y existencia de alternativa más económica. También se comprobó la cumplimentación de datos básicos y coste de las prescripciones. Resultados: En un total de 1.252 episodios hubo 2.152 prescripciones nuevas al alta. Del total de prescripciones, se adecuaron a la Guía Farmacoterapéutica del hospital el 78,0% y estaban financiadas el 88,9%. Los fármacos más comunes fueron: pa-

racetamol, metamizol, ibuprofeno, dexketoprofeno y omeprazol. La cumplimentación deficitaria de la prescripción comprometió la dispensación en 231 prescripciones (10,7%). En 20 presentaciones se concentra el 57,5% del gasto y el 73% del ahorro. Extrapolando los resultados a las prescripciones de un año se obtiene que el gasto farmacéutico sería de 1.161.608,8€, esperándose una reducción en 370.846,2€ tras la adecuación a la guía o de 571.323,3€ añadiendo la entrega de medicación. Conclusiones: Las prescripciones nuevas al alta se concentran en un número bajo de medicamentos. Actuar sobre los mismos permite un amplio margen de mejora económica y aumenta la seguridad. Evitar la prescripción de medicamentos no financiados y garantizar la entrega de la medicación al alta en el Servicio de Urgencias, son otro de los puntos de mejora identificados.

Palabras clave: Servicio de Urgencias, Guía Farmacoterapéutica, utilización de medicamentos, eficiencia, prescripción.

## *Analysis of new prescriptions at discharge in an Emergency Department. Impact on drug safety and efficiency*

### SUMMARY

Objective: To analyze the new prescriptions at discharge from the Emergency Department: utilization profile, degree of adaptation to the Pharmacotherapeutic Guide, quality of the prescription and cost estimation.

Method: Cross-sectional descriptive study. The variables included the number of prescribed medications, if it was done according to the Spanish Official Denomination, financing by the National Health System, adaptation to the Pharmacotherapeutic Guide and the

existence of a cheaper alternative. The completion of basic data and cost of prescriptions was also checked.

Results: A total of 1,252 episodes received 2,152 prescriptions with a mean of 2.1 per episode. Out of them 78% were adapted to the hospital pharmacotherapeutic guide and 88.9% financed drugs. Most common drugs were: acetaminophen, metamizole, ibuprofen, dexketoprofene and omeprazole. The deficit filling of the prescription compromised the dispensation in 231 prescriptions (10.7%). In 20 drugs, 57.5% of spending and

73.0% of saving were concentrated. Extrapolating the results to the prescriptions of one year, it is obtained that the expense would be € 1,161,008.8, expecting for a reduction in € 370,846.2 after adaptation to the guide or € 571,323.3 by adding the medication delivery strategy.

Conclusions: New prescriptions at discharge are concentrated in a low number of medications. Acting on them allows a wide margin of economic improvement and increases security. Avoiding the prescription of non-financed medicines and guaranteeing the delivery of the medication upon discharge from the Emergency Department are another of the points of improvement identified.

Key Words: Emergency Department, Pharmacotherapeutic Guide, drug utilization, efficiency, prescription.

## INTRODUCCIÓN

La utilización de medicamentos tiene un gran impacto sanitario y económico sobre el Sistema Nacional de Salud (SNS). En el año 2017 se facturaron en España un total de 908,5 millones de recetas en Atención Primaria, por un importe de 10.170 millones de euros; a lo que habría que añadir el consumo hospitalario: 61,8 millones de envases y 6.093 millones de euros<sup>1</sup>.

El acto de prescribir constituye un proceso de toma de decisiones con múltiples condicionantes: aspectos farmacológicos, clínicos, sociales, económicos<sup>2</sup>. La prescripción de medicamentos cumple con las tres características que se sugieren para seleccionar aspectos importantes de la calidad de la atención sobre los que dirigir actividades de evaluación y monitorización: alta frecuencia, alto riesgo y tendencia a presentar problemas<sup>2</sup>. Abordar el proceso de la prescripción no es fácil, conlleva aspectos relacionados con la efectividad, eficiencia y expectativas del paciente<sup>3-5</sup> siendo además los prescriptores, los protagonistas principales de cualquier programa de uso racional del medicamento<sup>6-9</sup>.

El objetivo de este estudio fue analizar la prescripción farmacéutica al alta del Servicio de Urgencias Hospitalario (SUH) en diferentes aspectos: conocer el perfil de utilización de los medicamentos, el grado de adecuación de la prescripción a la Guía Farmacoterapéutica del hospital (GFT), la calidad de la prescripción y la estimación de costes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal realizado en un SUH de un Hospital Universitario de tercer nivel.

### Sujetos

Se analizaron las prescripciones nuevas al alta (PNA) del SUH durante dos años. Se consideraron PNA aquellas medicaciones indicadas al alta que no hubieran sido registradas por el médico de urgencias en el historial farmacoterapéutico como "medicación previa". Se obtuvo una muestra del 0,5% de los episodios atendidos con resultado de alta a domicilio excluyendo las urgencias pediátricas y gineco-obstétricas. El muestreo fue sistemático por conglomerados, en el que cada conglomerado correspondía a todas las altas del servicio de cada mes de observación durante los dos años de su duración (2016 y 2017).

Fueron excluidos los episodios: sobre pacientes sin código de identificación personal autonómico (n=66); sin informe de alta disponible (n=1) y, episodios correspondientes a consultas de revisión de un problema atendido previamente en el SUH (n=31).

### Variables

- Perfil de utilización de los medicamentos y adecuación a la GFT: Se contabilizaron los medicamentos prescritos; si lo fueron según la Denominación Oficial Española (DOE) o por marca comercial; su financiación por el SNS; la adecuación a la GFT y para los casos de inadecuación, si existía una alternativa financiada más económica. Para clasificar los medicamentos se utilizó la Anatomical Therapeutic Chemical Classification<sup>10</sup> (ATC). Los importes de las prescripciones se extrajeron del Nomenclátor de Facturación del SNS en la fecha de indicación<sup>11</sup>.
- Calidad de la prescripción: Se midió el grado de cumplimentación de los datos básicos obligatorios que deben consignarse en toda prescripción<sup>12</sup> y se cuantificaron los errores de la prescripción, tanto por omisión como cumplimentación incorrecta<sup>13</sup>.

Para todos los episodios se registró la prescripción indicada en el informe de alta que finalmente fue emitida por el médico

de Atención Primaria (MAP) de forma posterior tras el alta y la medicación que constaba como activa el día en que el paciente fue atendido en el SUH.

– Cálculo de costes y estimación de ahorro: Se registró el importe de todas la especialidades farmacéuticas prescritas. Se tomó como importe de referencia (IR) el del envase o el del número de envases, que garantizaba la duración del tratamiento con la pauta indicada. De no especificar duración o si la pauta era a demanda el del envase más pequeño disponible. La evaluación del margen de mejora, tanto en seguridad como eficiencia, se estimó aplicando un programa de intercambio en base a la adecuación de la prescripción a la GFT. En la Tabla 1 se recogen los intercambios más frecuentes.

Como primer nivel de mejora de la eficiencia, se procedió al cálculo del importe de la prescripción tras su adecuación a la GFT (IG). Así, en los casos de inadecuación el IR inicial se sustituyó por el calculado para el fármaco de la guía equivalente según el programa de intercambio. De no existir un claro equivalente en la GFT se sustituía por la alternativa más barata existente.

Un último nivel de eficiencia se calculó sustituyendo los costes de la prescripción "a demanda" por los derivados de la entrega de medicación en cantidad suficiente para 48 horas de tratamiento o un máximo de 6 unidades y, en los tratamientos con duración definida, los derivados de la entrega de medicación para disminuir el tamaño del envase necesario para completarlo sin superar las unidades necesarias para 48 horas de tratamiento (afectó fundamentalmente al grupo de los antibióticos por vía sistémica). 48 horas es el tiempo estipulado para el que se entrega medicación al alta en el Servicio de Urgencias del hospital.

Se registraron como variables adicionales: edad y sexo; nivel de triaje (niveles 2 a 5 del Sistema Manchester) y tipo de urgencia: medicoquirúrgica (MQ), oftalmológica (OFT) y traumatológica (TRA).

El estudio fue eximido de la necesidad de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica responsable del centro por la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación.

Análisis estadístico: Se realizó con el paquete estadístico SAS/SAT, versión 9.3 para Windows. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y medidas de dispersión: desviación estándar (DE) o rango y las cualitativas mediante porcentajes con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>). Para la comparación entre medias se utilizó la prueba t-Student y para la comparación de proporciones la prueba ji-cuadrado de Pearson. Todas las pruebas fueron bilaterales, y el nivel de significación se estableció en 0,05.

## RESULTADOS

Se presentan los datos de la prescripción correspondiente a 1.252 episodios asistenciales.

En la Tabla 2 se recogen las características generales de la muestra: edad y sexo del paciente, nivel de triaje y tipo de urgencia, distinguiendo si hubo o no PNA y sus totales. La edad media de los pacientes fue de 50,4 años siendo mujeres el 51,2%. Fueron triados en los niveles 2 o 3 el 55,8%, y se correspondieron con urgencias MQ el 53,3% de los casos.

Se realizaron un total de 2.159 PNA, lo que supuso 1,72 prescripciones por episodio. No hubo PNA en 222 episodios. Considerando solo los episodios con prescripción (1.030), se realizaron 2,1 PNA por episodio con arreglo a la siguiente distribución: una prescripción en 288 (28,0%; IC<sub>95%</sub>: 25,2-30,7%); dos en 425 (41,3%; IC<sub>95%</sub>: 38,3-44,3%); tres en 257 (25,0%; IC<sub>95%</sub>: 22,3-27,6%), cuatro en 50 (4,0%; IC<sub>95%</sub>: 3,5-6,2%) y cinco en 10 (1,0%; IC<sub>95%</sub>: 0,4-1,6%).

**Tabla 1. Propuestas de intercambio terapéutico para adecuación a la GFT**

Registrado en informe	Sustituir por forma farmacéutica equivalente
Paracetamol, formulaciones de 1g	En formulación de 500 mg <sup>¥</sup>
Asociaciones con paracetamol <sup>§</sup> o metamizol <sup>†</sup>	En sus componentes por separado
AINES orales diferentes de indometacina, diclofenaco, naproxeno, piroxicam e ibuprofeno	De ibuprofeno 600 mg <sup>¥</sup>
IBP diferentes de omeprazol o pantoprazol	De omeprazol <sup>¥</sup>
Antihistamínicos sistémicos: bilastina, rupatadina, ebastina, cetirizina, levocetirizina, desloratadina	De loratadina <sup>¥</sup>
Lágrimas artificiales (gotas/pomada)	Suero salino/Siccafluid/lipolac gel <sup>Æ</sup>
Antibióticos fuera de guía: cefditoren y cefixima	Dependiendo localización infección

GFT: Guía Farmacoterapéutica del hospital; ¥: adecuación a la GFT; †: priorizar prescripciones financiadas sobre no financiadas; §: recomendaciones de la FDA para minimizar los riesgos de toxicidad; Æ: alternativas más económicas en las indicaciones no financiadas.

**Tabla 2. Características generales de la muestra distinguiendo si hubo o no prescripción nueva al alta y en total**

	Sí PNA	No PNA	Total	Estadístico/ probabilidad
<b>Episodios</b>	1.030 (82,3%)	222 (17,7%)	1.252	
<b>Sexo</b>				
<b>Hombre</b>	505 (49,0%)	107 (48,2%)	612 (48,9%; IC <sub>95%</sub> : 46,1-51,7%)	$\chi^2=0,05046$ ns
<b>Mujer</b>	525 (51,0%)	115 (51,8%)	640 (51,2%; IC <sub>95%</sub> : 48,3-53,9%)	
<b>Edad (media±DE)</b>	48,8±20,0	57,8±22,1	50,4±20,4	t=5,9452; p<0,0001
<b>Hasta 40 años</b>	397 (88,0%)	54 (12%)	451 (36,0%; IC <sub>95%</sub> : 33,4-38,7%)	$\chi^2=35,7425$ p<0,0001
<b>40 a 65 años</b>	381 (84,3%)	71 (15,7%)	452 (36,0%; IC <sub>95%</sub> : 33,4-38,8%)	
<b>65 y más</b>	252 (72,2%)	97 (27,8%)	349 (27,9%; IC <sub>95%</sub> : 25,4-30,4%)	
<b>Triaje</b>				
<b>2</b>	110 (73,8%)	39 (26,2%)	149 (11,9%; IC <sub>95%</sub> : 10,1-13,7%)	$\chi^2=10,6271$ p<0,005
<b>3</b>	449 (81,6%)	101 (18,4%)	550 (43,9%; IC <sub>95%</sub> : 41,2-46,7%)	
<b>4 y 5</b>	471 (85,2%)	82 (14,8%)	553 (44,2%; IC <sub>95%</sub> : 41,4-46,9%)	
<b>Tipo de urgencia</b>				
<b>MQ</b>	495 (74,2%)	172 (25,8%)	667 (53,3%; IC <sub>95%</sub> : 50,5-56,0%)	$\chi^2=64,8386$ p<0,0001
<b>OFT</b>	159 (87,8%)	22 (12,2%)	181 (14,5%; IC <sub>95%</sub> : 12,5-16,4%)	
<b>TRA</b>	376 (93,1%)	28 (7,0%)	404 (32,3%; IC <sub>95%</sub> : 29,7-34,9%)	

PNA: prescripción nueva al alta; IC<sub>95%</sub>: intervalo de confianza al 95%; DE: desviación estándar; MQ: medicoquirúrgica; OFT: oftalmológica; TRA: traumatológica.

Las diferencias halladas en la edad entre los pacientes que recibieron PNA (48,8±22,1 años) y los que no (57,8±22,1 años) fueron estadísticamente significativas (t=5,9452; p<0,0001). Se encontraron diferencias en el porcentaje de PNA según el nivel de triaje ( $\chi^2=10,6271$ ; p<0,005), con valores más altos en niveles 4 y 5 (85%), y según el tipo de urgencia ( $\chi^2=64,8386$ ; p<0,0001), con porcentajes más altos en las urgencias TRA (93,1%).

En la Tabla 3 se presenta la distribución de la prescripción por principio activo y por grandes grupos de la clasificación ATC, el número total de prescripciones y su distribución por área asistencial. El 80% de la prescripción se concentra en

21 preparados y en 10 grandes grupos de la clasificación de la ATC, encontrándose a la cabeza los analgésicos y antipiréticos, AINE y antibacterianos para uso sistémico

Contaban con financiación 1.920 prescripciones (88,9%; IC<sub>95%</sub>: 87,6-90,3%); disponían de alternativa genérica 1.600 (74,1%; IC<sub>95%</sub>: 72,3-76,0%); se adecuaron a la GFH 1.683 (78,0%; IC<sub>95%</sub>: 76,2-79,7%) y de los 476 restantes 474 (99,6%) disponían de equivalente terapéutico en la GFT.

En la Tabla 4 se recoge la calidad de la prescripción de acuerdo con la normativa del Ministerio de Sanidad<sup>12</sup> según estuvieran recogidas o no, o lo hubieran sido de forma incorrecta (INC).

**Tabla 3. Distribución de la prescripción por principio activo y grandes grupos de la clasificación ATC, por área asistencial y en total**

<b>Principios activos</b>	<b>MQ</b>	<b>OFT</b>	<b>TRA</b>	<b>Total</b>
Paracetamol	196	10	222	428 (19,8%; IC <sub>95%</sub> : 18,1-21,5%)
Ibuprofeno	73	3	132	208 (9,6%; IC <sub>95%</sub> : 8,4-10,9%)
Metamizol	94		113	207 (9,6%; IC <sub>95%</sub> : 8,3-10,8%)
Dexketoprofeno	64		106	170 (7,9%; IC <sub>95%</sub> : 6,7-9,0%)
Lágrimas artificiales	5	150		155 (7,2%; IC <sub>95%</sub> : 6,1-8,3%)
Omeprazol	53		39	92 (4,3%; IC <sub>95%</sub> : 3,4-5,1%)
Amoxicilina/Clavulánico, ácido	34	1	43	78 (3,6%; IC <sub>95%</sub> : 2,8-4,4%)
Metoclopramida	60		3	63 (2,9%; IC <sub>95%</sub> : 2,2-3,6%)
Diazepam	12		50	62 (2,9%; IC <sub>95%</sub> : 2,2-3,6%)
Tobramicina colirio (oftálmico)		53		53 (2,5%; IC <sub>95%</sub> : 1,8-3,1%)
Ciclopentolato colirio	1	43		44 (2,0%; IC <sub>95%</sub> : 1,4-2,6%)
Prednisona	24	2	3	29 (1,3%; IC <sub>95%</sub> : 0,9-1,8%)
Dexametasona (oftálmico) tobramicina	1	18	1	20 (0,9%; IC <sub>95%</sub> : 0,5-1,3%)
Tramadol	9		11	20 (0,9%; IC <sub>95%</sub> : 0,5-1,3%)
Cefuroxima	17			17 (0,8%; IC <sub>95%</sub> : 0,4-1,2%)
Levofloxacino	17			17 (0,8%; IC <sub>95%</sub> : 0,4-1,2%)
Tramadol, Paracetamol	4		13	17 (0,8%; IC <sub>95%</sub> : 0,4-1,2%)
Butilescopolamina, bromuro	14			14 (0,6%; IC <sub>95%</sub> : 0,3-1,0%)
Diclofenaco (oftálmico)		14		14 (0,6%; IC <sub>95%</sub> : 0,3-1,0%)
Ciprofloxacino	13			13 (0,6%; IC <sub>95%</sub> : 0,3-0,9%)
Lorazepam	12			12 (0,6%; IC <sub>95%</sub> : 0,2-0,9%)
Dexametasona oftálmico		11		11 (0,5%; IC <sub>95%</sub> : 0,2-0,8%)
<b>Suma</b>	<b>703</b>	<b>305</b>	<b>736</b>	<b>1.744</b>
<b>Porcentaje</b>	<b>68,9%</b>	<b>85,9%</b>	<b>94,0%</b>	<b>80,8%</b>
<b>Grandes grupos de la ATC</b>				
N02B Otros analgésicos y antipiréticos	290	10	335	635 (29,4%; IC <sub>95%</sub> : 27,5-31,3%)
M01A AINES	147	3	244	394 (18,2%; IC <sub>95%</sub> : 16,6-19,9%)
J01 Antibacterianos para uso sistémico	117	1	44	162 (7,5%; IC <sub>95%</sub> : 6,4-8,6%)
S01XA20 Lagrimas artificiales	5	150		155 (7,2%; IC <sub>95%</sub> : 6,1-8,3%)
A02BC Inhibidores de la bomba de protones	53		39	92 (4,3%; IC <sub>95%</sub> : 3,4-5,1%)
S01A Antiinfecciosos para administración oftálmica		79		79 (3,7%; IC <sub>95%</sub> : 2,9-4,5%)
N05B Ansiolíticos	26		50	76 (3,5%; IC <sub>95%</sub> : 2,7-4,3%)
A03F Propulsivos	66		3	69 (3,2%; IC <sub>95%</sub> : 2,5-3,9%)
S01F Midriáticos y Ciclopléjicos	1	43		44 (2,0%; IC <sub>95%</sub> : 1,4-2,6%)
R06 Antihistamínicos de uso sistémico	35			35 (1,6%; IC <sub>95%</sub> : 1,1-2,2%)
<b>Suma</b>	<b>740</b>	<b>286</b>	<b>715</b>	<b>1.741</b>
<b>Porcentaje</b>	<b>72,5%</b>	<b>80,6%</b>	<b>91,3%</b>	<b>80,6%</b>
<b>Total de prescripciones</b>	<b>1.021</b>	<b>355</b>	<b>783</b>	<b>2.159</b>

ATC: anatomical therapeutic chemical; MQ: medicoquirúrgica; OFT: oftalmológica; TRA: traumatológica; IC<sub>95%</sub>: intervalo de confianza al 95%.

**Tabla 4. Calidad de la prescripción: grado de cumplimentación de los datos básicos obligatorios, imprescindibles para la validez de la receta médica**

	<b>Denominación Oficial Española</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Dosificación</b>	<b>Formato</b>	<b>Pauta</b>	<b>Duración</b>
<b>Sí</b>	1.520 (70,4%)	1.692 (78,4%)	1.576 (73,0%)	26 (1,2%)	2.115 (98,0%)	1.403 (65,0%)
<b>No</b>	639 (29,6%)	379 (17,6%)	558 (25,8%)	2.133 (98,8%)	44 (2,0%)	756 (35%)
<b>INC</b>		88 (4,1%)	25 (1,2%)			

INC: datos incorrectos.

Se recogió la prescripción en DOE en el 70,9% de los casos ( $IC_{95\%}$ : 68,5-72,0%). De las 379 prescripciones en la que no se especificó la forma farmacéutica (17,6%;  $IC_{95\%}$ : 15,9-19,0%), en 194 se trató de presentaciones únicas mientras que en 185 (8,6%;  $IC_{95\%}$ : 7,4-10,0%) había más de una alternativa. El formato sólo quedó recogido en el 1,2% de las prescripciones y la pauta en el 98,7%. En cuanto a la duración del tratamiento, no se hizo indicación alguna en 756 (35,0%;  $IC_{95\%}$ : 33,0-37,0%), de las 1.403 en las que sí se hizo, en 790 (56,3%) fue a demanda.

En cuanto a los 88 errores en la forma farmacéutica: se prescribieron comprimidos en lugar de cápsulas en 64 (72,7%); jarabe en lugar de solución en 18 (20,5%) y otros errores en 6 (6,8%). No se especificó la dosificación en 558 prescripciones (25,9%;  $IC_{95\%}$ : 24,0-28,0%), de estas, en 496 la dosificación era única mientras que en 62 (2,9%;  $IC_{95\%}$ : 2,2-4,0%) existía más de una alternativa. Se prescribió una dosificación errónea en 25 casos.

La dispensación de la medicación prescrita quedó comprometida en 231 de las prescripciones (10,7%;  $IC_{95\%}$ : 9,4-12,0%) los motivos fueron: no especificar dosis en 21 casos (9,1%); sin formulación, 64 (27,7%); ni dosis ni formulación, 1 (0,4%); recoger solo el nombre del fármaco, 35 (15,2%); el nombre del fármaco con dosis, sin forma farmacoterapéutica 4 (1,7%), y por pautar más de un preparado a elegir, 106 (45,9%).

En 198 prescripciones (9,2%;  $IC_{95\%}$ : 8-10,4%) en las que no se indicó el tamaño del envase, se dispensó el tamaño mayor en lugar del pequeño, lo que supuso un sobrecoste de 991,7€.

En el 11,8% de los casos se consideró como PNA a medicaciones que el paciente ya tomaba, debido a que no se recogió en la historia farmacoterapéutica esta medicación previa por parte del médico del SUH (omisión de medicación).

En cuanto al gasto, globalmente la adecuación a la GFH disminuye el coste en un 31,9%, llegando al 49,2% tras la adecuación del tamaño del envase o entrega de medicación en los casos de prescripción a demanda. En solo 20 principios activos o asociaciones se concentra el 57,5% del gasto y el 73% del ahorro.

Al extraer el resultado a un año se obtiene que el gasto en la prescripción sería de 1.161.608,8€, con la adecuación a la GFH se esperaría un ahorro de 370.846,2€ o de 571.332,3€ en caso de aplicar el programa de entrega de medicación para la adecuación del envase/indicaciones a demanda. El grupo S es el de mayor peso en el gasto y en la posibilidad de ahorro seguido del N02 y del M01.

## DISCUSIÓN

Se observaron diferencias significativas en la edad de los pacientes a los que se les prescribieron PNA, siendo más jóvenes los pacientes con más PNA, esto podría explicarse porque a mayor edad puede existir más comorbilidad y por tanto más polimedición, por lo que los pacientes ya disponían de los fármacos que se prescribían en el SUH y no se generaron PNA. Por otro lado llama la atención que las urgencias menos prioritarias (ni-

veles 3, 4 y 5), así como las urgencias oftalmológicas y traumáticas, son las que concentran un mayor número de PNA, probablemente por deberse estas urgencias a patologías agudas (y no reagudizaciones de patologías crónicas) que requieren tratamiento puntual, que se añade al ya habitual del paciente.

El número de total de medicamentos por episodio en nuestro estudio estuvo por encima de los encontrados en estudios similares en nuestro medio, ya que solo en medicamentos nuevos al alta se obtuvo una media de 1,7 medicamentos nuevos por episodio (1,7 prescripciones totales al alta en el estudio de Ruiz-López *et al.* y 2 en el de Vallano *et al.*)<sup>14,15</sup>. El número de prescripciones por DOE fue alto ( $N=1.520$ ; 70,9%;  $IC_{95\%}$ : 68,5-72,3%) en comparación con estudios previos (9,5% según Vallano *et al.*)<sup>14</sup>, con las ventajas económicas y en seguridad que ello supone<sup>14-17</sup>.

Destacó el porcentaje tan elevado de adecuación a la GFT (78,9%) lo que además de reflejar el alineamiento de los profesionales con la "cultura farmacoterapéutica" del hospital<sup>18</sup> es condición imprescindible para garantizar la entrega de medicación al alta en cantidad suficiente hasta la cita con el MAP, con las implicaciones que tiene<sup>19</sup>.

Los grupos terapéuticos más prescritos fueron: N02B otros analgésicos y antipiréticos; M01A antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos; J01 antibióticos para uso sistémico y S01XA20 lágrimas artificiales y otros preparados inertes, la distribución fue similar a la de estudios previos<sup>4,14,15</sup>. Estos cuatro grupos constituyeron el 62,5% de las prescripciones, el 58,1% del gasto y el 70,0% del gasto evitable tras adecuación a la GFT.

Centrándonos en los principios activos, los más frecuentes fueron: paracetamol, metamizol, ibuprofeno, dexketoprofeno y omeprazol. Todos ellos con alternativa genérica. Entre paracetamol y dexketoprofeno, suponen el 14,2% del gasto y el 29,6% del gasto evitable una vez aplicadas las recomendaciones de adecuación a la GFT. El uso de presentaciones de paracetamol a dosis menores de 1 gramo formó parte de una campaña de uso racional y seguro del paracetamol que se llevó a cabo en el Servicio de Urgencias en el año 2016<sup>20-23</sup>.

La prescripción de medicamentos no financiados fue del 11,1%. Nuestro estudio sería el primero realizado en un Servicio de Urgencias que tendría en cuenta la prescripción de medicamentos no financiados como posible área de mejora en la prescripción.

Los productos más frecuentes fueron en primer lugar las lágrimas artificiales, que se prescribieron en el 73% de las urgencias oftalmológicas; en su mayor parte en conjuntivitis y molestias oculares inespecíficas. Dado que no se han encontrado diferencias entre las diferentes presentaciones, como se afirma en una reciente revisión de la Cochrane, deberían priorizarse las alternativas más económicas o sustituirlas por suero salino estéril como primera elección<sup>24</sup>. El segundo medicamento no financiado más prescrito fue la asociación de metamizol y butilescopolamina, con

un importe de 11,24€ el envase y de 3,37€ la dosis diaria definida (DDD) y la asociación de paracetamol y metocarbamol, con un importe de 8,98€ el envase y de 1,12€ la DDD. Atendiendo a las recomendaciones sobre el uso seguro de paracetamol debería evitarse la prescripción del mismo en combinación con otros medicamentos, para evitar la sobredosificación derivada de la duplicidad terapéutica<sup>20,21</sup>. Teniendo en cuenta costes, la prescripción de los principios activos por separado supondría que la DDD del primero pasaría a 1,0€ y la del segundo a 0,7€.

En cuanto a los déficits en la cumplimentación de los datos básicos de prescripción encontrados (no especificar la forma farmacéutica (8,6%), la dosificación (2,9%) o la exclusión sistemática del formato del envase), de quedar recogido de igual manera en la receta oficial, llevaría a su anulación en la mayor parte de los casos, con lo que para el paciente supondría pagar el importe de la dispensación o tener que acudir por una receta nueva. Mención aparte es el sobrecoste derivado de dispensar formatos de tamaño mayor del necesario; en el 9,2% de las prescripciones en las que no se indicó el tamaño del envase se dispensó en la farmacia comunitaria el tamaño mayor en lugar del pequeño, con un sobrecoste de 991,7€ respecto al de la alternativa más pequeña.

Diversos estudios sobre la calidad de la anamnesis farmacológica al ingreso sitúan entre el 10 y 96% el porcentaje de historias con discrepancias, hasta el 25% son atribuibles a una anamnesis incompleta<sup>25</sup>. Rangos similares se han descrito en los Servicios de Urgencias<sup>16,26</sup>, siendo fundamental la conciliación de la medicación por parte de un farmacéutico hospitalario para evitar estos errores<sup>27</sup>. En nuestro caso, encontramos que hasta un 11,8% de las PNA constaban como prescripción activa en los registros de AP, es decir, fueron omitidos en la anamnesis farmacológica. Así, se prescribió una medicación que el paciente tenía prescrita por su MAP con los riesgos que puede suponer la duplicidad farmacoterapéutica. Además, si se entregara la cantidad suficiente de medicación hasta que pueda acudir al MAP, dejándolo recogido en el informe para evitar la dispensación en la farmacia comunitaria, no se condicionaría la prescripción del MAP y, si fuera suficiente con lo entregado, contribuiría a minimizar costes.

**Fortalezas y limitaciones:** A la hora de interpretar nuestros resultados ha de ponerse en valor el elevado número de episodios/prescripciones analizados, muy superior al descrito en otros estudios similares y la no existencia de sesgo derivado de la estacionalidad. Aunque se trata de un estudio realizado en un único SUH, lo que limita la generalización, las medidas de intervención aquí identificadas son perfectamente extrapolables.

## CONCLUSIONES

En conclusión, las prescripciones nuevas al alta se concentran en un número bajo de medicamentos. Actuar sobre los mismos permite un amplio margen de mejora económico y aumenta la seguridad. Evitar la prescripción de medicamentos no financiados y garantizar la entrega de la medicación al alta en el Servicio de Urgencias, son otro de los puntos de mejora identificados en el análisis.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Datos de facturación de receta médica. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [En línea] 2017. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/home.htm>.
- Saturno PJ. Monitorización del uso de medicamentos para mejorar la calidad de prescripción. Problemas, métodos e indicadores. Aten Primaria. 1996;18:331-8.
- Balushi KA, Al Shibli S, Al Zawkani I. Drug utilization patterns in the emergency department: A retrospective study. J Basic Clin Pharma. 2014;5:1-6.
- Barris Blundell D. Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos. Farmacia Profesional. 2001;15:28-37.
- Meneu R, Márquez-Calderón S. La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Relevancia de los estudios de utilización de medicamentos. Farm Hosp. 2005;29:221-224.
- Nilsson G, Hjemdahl P, Hässler A, Vitols S, Wallén NH, Krakau I. Feedback on prescribing rate combined with problem-oriented pharmacotherapy education as a model to improve prescribing behaviour among general practitioners. Nilsson, G, y otros. 2001, Eur J Clin Pharmacol. Vol. 56, págs. 843-848.
- Madridejos-Mora R, Amado-Guirado E, Pérez-Rodríguez T. Effectiveness of the combination of feedback and educational recommendations for improving drug prescription in general practice. Med Care. 2004;42:643-8.
- Olmo M, Galván K, Capdevila J, Serna C, Mangues I, Schoenenberg JA. Dirección por objetivos y su impacto sobre la calidad de la prescripción de los especialistas al alta en consultas externas. Farm Hosp. 2011;35:58-63.
- Izquierdo-Palomares JM, Almodovar Carretón MJ, Saiz Fernández LC, Siguín Gómez R, López Gómez C, Garrido Elustondo S. Plan de mejora de los indicadores de farmacia en un área sanitaria de atención primaria de Madrid: descripción y resultados. Aten Primaria. 2011;43:140-7.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [En línea] 2018. <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conducción/listadosPrincipios/home.htm>.
- Nomenclador de facturación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclador.do>.
- Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. BOE núm. 17 de 20 de enero de 2011.
- Murray KA, Belanger A, Devine LT, Lane A, Condren ME. Emergency department discharge prescription errors in an academic medical center. 2017. Proc (Bayl Univ Med Cent);30:143-6.
- Vallano A, Fortuny J, Arnau JM, Laporte JR. Prescripción de medicamentos genéricos en pacientes dados de alta de un servicio hospitalario de urgencias. 2003. Med Clin (Barc); 121:645-9.
- Ruiz-López J, Calleja Hernández MA, Giménez Manzorro A, Sanjurjo Sáez M. Análisis de la prescripción al alta en urgencias. Impacto económico. 2009. Farm Hosp. 33:104-10.
- Baena Parejo MI, Juanes Borrego AM, Altimiras Ruiz J, Crespí Monjó M, García Peláez M, Calderón Hernández B et al. Medication list assessment in spanish hospital emergency departments. J Emerg Med. 2015;48:416-23.
- López-Picazzo Ferrer JJ, Sanz Moreno JA, Bernal Montañés JM, Sánchez Ruiz JF. Evaluación, mejora y monitorización de la prescripción de medicamentos genéricos. 2002. Aten Primaria. 2002;29:397-406.
- Ordovas JP, Climente M, Poveda JL. Selección de Medicamentos y guía farmacoterapéutica 3<sup>a</sup> ed. En: Farmacia hospitalaria. Madrid: Doyma SL; 2002, p. 63-79.
- Chinchilla Fernández MI, Salazar Bravo M, Calleja Hernández MA. Dispensación de medicación protocolizada en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. Farm Hosp. 2011;35:106-13.
- Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Recommendations for FDA interventions to decrease the occurrence of acetaminophen hepatotoxicity. 2008.
- García-Muñoz, C. Paracetamol, ¿1 gramo siempre y para todo? - IMed12 Bol Inf Medicam. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. 2016;1:4.
- Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquives G, Pérez-Aisa A, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). Reumatol Clin. 2012;10:68-84.
- Institute for Safe Medication Practices Canada. Acetaminophen: preventing harm through safe use. ISMP Canada. 2017. Bulletin.
- Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2. DOI: 10.1002/14651858.CD009729.pub2.
- Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. CMAJ. 2005;173:510-5.
- Andrés-Lázaro AM, Sevilla-Sánchez D, Ortega-Romero MM, Codina-Jané C, Calderón-Hernández B, Sánchez-Sánchez M. Adecuación de la historia farmacoterapéutica y errores de conciliación en un servicio de urgencias. Med Clin (Bar). 2015;145:288-93.
- Calderón Hernández B, Noguera O, Tomás Vecina S, Baena Parejo MI, García Peláez M, Juanes Borrego A, et al. Documento consenso: Conciliación de los medicamentos en los servicios de urgencias. Emergencias. 2013;25:204-17.

# Manejo del angiodema inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con icatibant

**ESTEBAN-CASADO S, BARTOLOMÉ-GARCÍA E, SANZ-MÁRQUEZ S, PÉREZ-ENCINAS M**  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid (España)

Fecha de recepción: 28/04/2020 - Fecha de aceptación: 06/05/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300006>

## RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad de icatibant en el tratamiento del angioedema inducido por IECA (All), en un centro sin protocolización previa del manejo.

Método: Estudio observacional retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados de All y tratados con icatibant 30 mg entre mayo 2015-diciembre 2017. Las variables de resultado principal y secundaria fueron: tiempo hasta resolución completa y tiempo hasta primera mejoría; respectivamente.

Resultados: Cinco pacientes, mediana de edad 76 años (46-81); cuatro mujeres y un varón. Todos caucásicos. Medianas de tiempo hasta resolución completa y hasta primera mejoría: 23 horas (IQR 20,0-25,0) y 3 horas (IQR 3,0-6,0); respectivamente. Conclusiones. El inicio temprano del tratamiento anti-bradicinérgico puede resultar clave para la evolución del cuadro. Para alcanzar la máxima efectividad, se reduzcan las morbilidades asociadas, los ingresos en UCI y el tiempo de estancia hospitalaria, resulta primordial la elaboración de protocolos locales que tengan en cuenta las particularidades de cada centro.

Palabras clave: **Angioedema, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, icatibant, reacciones adversas a medicamentos.**

## Management of angiotensin-converting enzyme inhibitors-related angioedema with icatibant

### SUMMARY

Objetive: To assess the effectiveness of icatibant in the management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema (All) in a hospital without a treatment guidance.

Methods: Observational, retrospective and descriptive study. All patients diagnosed

with All and treated with icatibant 30 mg between May 2015-December 2017 were included. The primary and secondary endpoints were: time to total resolution and time to first improvement; respectively. Results: Five patients, median age 76 years (46-81). Four women and a man. All of them Caucasian. Median time to

total resolution and to first improvement: 23 hours (IQR 20.0-25.0) and 3 hours (IQR 3.0-6.0); respectively.

Conclusion: The early start with the anti-bradicinergic therapy may be key to the All evolution. To achieve the maximum effectiveness and to get reduced the associated morbidity, the ICU admission and the time to discharge, the development of local protocols considering the particularities of each center is highly necessary.

Key words: **Angioedema, angiotensin, converting enzyme inhibitors, icatibant, drug-related side effects and adverse reactions.**

### INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son fármacos ampliamente utilizados, efectivos y bien tolerados. Sin embargo, el angioedema inducido por IECA (All), es un efecto adverso conocido y descrito en ficha técnica con una incidencia de entre el 0,1%-0,7%<sup>1</sup>; presentando en alrededor del 10% de los casos compromiso de la vía aérea superior, que puede provocar obstrucción laringea y la muerte<sup>2</sup>.

Icatibant es un fármaco que actúa como antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradicinina tipo 2. Su indicación aprobada es el tratamiento sintomático de

crisis agudas de angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 (INHC1)<sup>3</sup>, pero off-label se viene utilizando para el tratamiento del All persistente o grave.

Existen diversas publicaciones acerca del uso de icatibant en el tratamiento del All con diferente nivel de evidencia, mostrando resultados contradictorios. Esta variabilidad podría ser consecuencia de diferentes diseños metodológicos, pero es probable que el establecimiento previo de un algoritmo de tratamiento que permita un manejo rápido del All, resulte necesario. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es evaluar la efectividad de icatibant en el tratamiento del All, en un centro sin protocolización previa del manejo.

## MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo y descriptivo, realizado en un hospital del grupo 3, en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de All y que recibieron al menos una dosis de icatibant 30 mg en inyección subcutánea, entre mayo 2015-diciembre 2017. Se excluyeron aquellos casos de All que se resolvieron sin la administración de icatibant.

Las variables recogidas fueron: sociodemográficas (sexo, edad, raza); farmacoterapéuticas (IECA y fecha de inicio, fármacos concomitantes con potencial desencadenador de angioedema idiopático/All); clínicas (comorbilidades, antecedentes de angioedema, síntomas, clasificación del edema en vías respiratorias, tratamiento administrado previo a icatibant y compromiso de la vía aérea) y de efectividad (fecha y hora de: aparición de los síntomas de angioedema, administración de icatibant, primeros signos de mejoría y resolución completa del cuadro). Además, se registraron dosis repetidas de icatibant y administración de otros tratamientos antibradicinérgicos.

La localización del edema en las vías aéreas se clasificó en 3 categorías según clasificación de Chiu *et al.*<sup>4</sup>: tipo 1 (edema localizado en cara y cavidad oral, excluyendo suelo de la boca), tipo 2 (edema localizado en el suelo de la boca y/o orofaringe, incluyendo la base de la lengua, paladar blando y úvula) y tipo 3 (angioedema con compromiso orofaríngeo y extensión a glotis y supraglotis).

La variable de resultado principal fue: tiempo hasta resolución completa, definido como el tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis de icatibant hasta la resolución completa del All; según evaluación clínica.

La variable secundaria de resultado fue: tiempo hasta primera mejoría, definido como el tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis de icatibant hasta la aparición de los primeros signos de disminución del angioedema; según evaluación clínica.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica (Selene<sup>®</sup>), del visor de prescripción en atención primaria (HORUS<sup>®</sup>) y del gestor de peticiones clínicas (Servolab<sup>®</sup>).

Los resultados se describen en forma de mediana y rango o rango intercuartílico (IQR).

Todas las reacciones adversas se notificaron al Sistema Español de Farmacovigilancia.

En historia clínica se reflejó el consentimiento verbal del paciente o familiar, al tratarse de un tratamiento utilizado fuera de indicación aprobada. Este estudio ha sido autorizado por el Comité de Ético de Investigación Clínica local.

## RESULTADOS

Se incluyeron cinco pacientes. La mediana de edad fue 76 años (46-81); cuatro mujeres y un varón. Todos eran de raza caucásica. Todos los pacientes se derivaron al SUH tras la aparición de los síntomas, excepto un paciente cuyo cuadro comenzó durante un ingreso hospitalario. Un paciente tenía antecedentes de angioedema de carácter idiopático y cuatro estaban en tratamiento con al menos un fármaco con potencial desencadenador de angioedema idiopático/All. tabla1.

Se solicitaron niveles de INHC1 y complemento C3 y C4 en 4 de los 5 pacientes, descartándose el diagnóstico de angioedema hereditario en todos ellos.

Dos pacientes requirieron dosis extra de icatibant debido a la escasa mejoría tras la primera dosis. Asimismo, dos pacientes recibieron otro tratamiento antibradicinérgico junto con icatibant. Tres pacientes requirieron ingreso en la UCI debido a la gravedad de los síntomas y la evolución tórpida. Los dos pacientes que requirieron ser intubados/traqueostomizados, recibieron la primera dosis de icatibant tras la realización del procedimiento. Tabla 2.

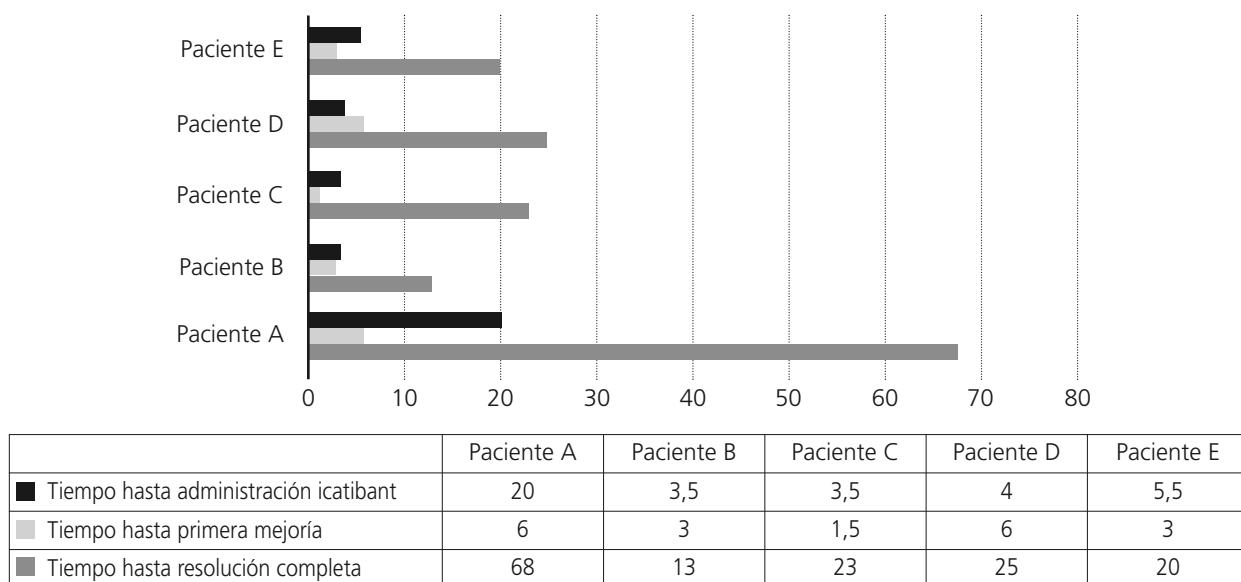
La mediana de tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la administración de icatibant fue 4 horas (IQR 3,5-5,5 horas). Las medianas de tiempo hasta resolución completa y hasta primera mejoría fueron: 23 horas (IQR 20,0-25,0) y 3 horas (IQR 3,0-6,0); respectivamente. Figura 1.

El tratamiento con IECA se suspendió en todos los pacientes. No se registraron nuevas visitas a urgencias con recurrencia de angioedema en ningún paciente.

**Tabla 1. Variables demográficas y farmacoterapéuticas**

Paciente	Sexo	Edad (años)	Raza	Comorbilidades de interés	Duración tratamiento con IECA	Antecedentes de angioedema	Medicamentos concomitantes <sup>a</sup>
A	Mujer	46	Caucásica	AR HTA	1 dosis (enalapril)	NO	Ibuprofeno, amlodipino
B	Mujer	81	Caucásica	HTA, alergia: AINE	1 dosis (captopril)	SÍ	NO
C	Varón	77	Caucásica	HTA, DMT2	4 años (enalapril)	NO	AAS
D	Mujer	73	Caucásica	HTA	3 años (enalapril)	NO	Ibuprofeno
E	Mujer	76	Caucásica	HTA, alergia: HBPM	3,5 años (enalapril)	NO	AAS, lercanidipino

AR: artritis reumatoide; HTA: hipertensión arterial; DMT2: diabetes mellitus tipo II; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico; <sup>a</sup>: medicamentos con potencial desencadenador para la aparición de angioedema idiopático/All.

**Figura 1. Tiempo (horas) hasta administración de icatibant desde la aparición de los síntomas de All y variables de resultado**

## DISCUSIÓN

El All es un efecto adverso de clase de los IECA, grave y que no responde al tratamiento con corticosteroides ni antihistamínicos debido a que se trata de una respuesta no mediada por histamina. Aunque existe información controvertida<sup>5,6</sup>, algunos autores describen que los síntomas pueden aparecer desde la primera dosis hasta 10 años después del inicio del tratamiento, con mayor incidencia en mujeres y en pacientes de edad avanzada, datos que concuerdan con los resultados presentados.

Icatibant es uno de los fármacos utilizados para el tratamiento off-label del All con más estudios realizados; desde reportes de casos hasta ensayos clínicos aleatorizados. A pesar de todo este esfuerzo científico, los datos sobre su efectividad no son nada concluyentes<sup>7,8</sup>. Sin embargo, es uno de los medicamentos incluidos en las recomendaciones y guías de tratamiento del All<sup>9,10</sup>. Ello se debe a la ausencia de tratamientos eficaces y con la suficiente evidencia para tratar esta emergencia, cuando se ve comprometida la vía aérea y a que su etiología bradicinérgica es compartida con los angioedemas hereditarios.

Estas guías recomiendan un inicio temprano del tratamiento antibradicinérgico (INHC1/icatibant) en aquellos pacientes que ingresen en el SUH con sospecha de angioedema, compromiso orofaríngeo y que tras haber recibido tratamiento sintomático y antihistamínico no exista respuesta inmediata.

En nuestro estudio, todos los pacientes se trataron inicialmente como angioedema histaminérgico sin éxito e iniciando a continuación tratamiento antibradicinérgico. Dos de ellos recibieron otros fármacos antibradicinérgicos adicionales sin que se pueda determinar cómo pudieron influir en la resolución del All.

El tiempo hasta primera mejoría de nuestro estudio fue, en términos cuantitativos, ligeramente superior a la de los ensayos clínicos aleatorizados y con protocolo de tratamiento estandarizado: Sinert *et al.*<sup>7</sup>; mediana de 2 horas (IQR 0,6-3,1) y Bas *et al.*<sup>11</sup>; mediana de 2 horas (IC95% 1,0-8,1). Sin embargo; llama la atención que la variable principal de resultado, tiempo hasta resolución completa, fuera muy

superior a las de los estudios comentados: mediana de 8 horas (IQR 3,0-16,0) y 4 horas (IQR 2,0-6,0); respectivamente. Ello puede deberse al criterio utilizado como resolución completa de los síntomas, siendo muy variable entre estudios<sup>5</sup>; así como a la gravedad presentada por los pacientes, requiriendo intubación/traqueostomía en dos de los cinco pacientes de nuestro estudio en contraposición a los trabajos comentados (ninguno y uno de 121; respectivamente).

Otra hipótesis que pudiera justificar esta variabilidad, se señala en una revisión realizada en pacientes intubados<sup>12</sup>, y es que el tiempo desde la aparición de los primeros síntomas hasta la administración de icatibant podría resultar clave en la resolución temprana del cuadro. En esta línea, en nuestro estudio podemos observar, cómo en uno de los pacientes que requirió intubación, recibió tratamiento con icatibant tras 20 horas desde la aparición de los síntomas. Al comparar este paciente con el resto de los sujetos del estudio, observamos que recibieron tratamiento con icatibant en un tiempo notoriamente inferior desde la aparición de los síntomas y que el cuadro de All se resolvió en un tiempo significativamente menor.

Cabe señalar que la principal limitación de este estudio es su naturaleza retrospectiva, así como el tamaño de la muestra. Sin embargo, es importante dar a conocer resultados en práctica clínica real, así como la revisión crítica de la literatura para replantearnos cómo utilizar estos fármacos de alto impacto en indicaciones no aprobadas. Por otro lado, es importante la creación de hipótesis que nos permitan analizar la utilización de estos fármacos y la supuesta disminución de morbilidad.

Resulta interesante destacar que en revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>13,14</sup>, se señala que, teniendo en cuenta la baja evidencia de las publicaciones, no existen diferencias de efectividad comparada entre las diferentes opciones farmacológicas disponibles: icatibant, INHC1 o plasma fresco congelado. Por ello, dada la utilización off-label de estos tratamientos, son especialmente necesarios ensayos clínicos aleatorizados comparativos que den luz en este contexto.

**Tabla 2. Tratamiento anithistamínico/antibradicinérgico administrado y variables clínicas**

Paciente	Tratamientos previos a icatibant <sup>a</sup>	Mejoría tras tratamiento previo a icatibant <sup>b</sup>	Dosis repetida de icatibant	Otro tratamiento antibradicinérgico administrado <sup>c</sup>	Síntomas	Clasificación angioedema (Chiu et al. <sup>d</sup> )	Compromiso de la vía aérea	Ingreso en UCI
A	CC+AH+A	NO	Sí <sup>d</sup>	IC1+PFC <sup>e</sup>	Odinofagia, disnea, dificultad para la deglución y cambios en la voz	Tipo 3	Sí <sup>g</sup>	Sí
B	CC+AH	NO	NO	PFC <sup>f</sup>	Edema lingual, hinchazón cervical, dificultad para deglutar	Tipo 2	NO	Sí
C	CC+AH	Leve	NO	NO	Edema lingual	Tipo 2	NO	NO
D	CC+AH	NO	NO	NO	Edema lingual, odinofagia, sialorrea, enduración submandibular	Tipo 2	NO	NO
E	CC	NO	Sí	NO	Edema lingual, masa submandibular/paratraqueal	Tipo 2	Sí <sup>h</sup>	Sí

<sup>a</sup>CC=corticoides/AH=antihistamínicos/A=adrenalina; <sup>b</sup>: no/leve/parcial/completa; <sup>c</sup>PFC=plasma fresco congelado/IC1=inhibidor C1;<sup>d</sup>: se administraron 3 dosis; <sup>e</sup>: tras 1<sup>a</sup> dosis icatibant; <sup>f</sup>: junto con icatibant; <sup>g</sup>: intubación orotraqueal y ventilación mecánica;<sup>h</sup>: traqueotomía urgente.

Finalmente indicar que, se debe considerar el diagnóstico de AII en todo paciente que acuda al SUH en tratamiento con IECA, síntomas de angioedema y que no responda al tratamiento con antihistamínicos, corticoterapia o adrenalina<sup>15</sup>. Además, sería altamente interesante que en los SUH se elaborasen protocolos locales para el tratamiento del AII, dadas las particularidades de cada centro. En ellos, se deberían indicar en qué casos el paciente se puede beneficiar de la utilización de fármacos antibradicinérgicos, qué fármaco es el más eficiente dado el contexto clínico de cada paciente y en qué tiempo razonable debe ser administrado para que el tratamiento sea lo más efectivo posible, reduciendo las morbilidades asociadas, el número de ingresos en la UCI y el tiempo de estancia hospitalaria.

## CONCLUSIONES

En este estudio se observa que el tiempo hasta la resolución total de los síntomas disminuye con la administración temprana de icatibant, por lo que el inicio precoz del tratamiento antibradicinérgico podría resultar clave para una evolución satisfactoria. Se requiere la realización de estudios controlados y aleatorizados con un mayor tamaño muestral y que estudien otros posibles factores asociados a la evolución del cuadro. Para alcanzar la máxima efectividad, se reduzcan las morbilidades asociadas, los ingresos en UCI y el tiempo de estancia hospitalaria, resulta primordial la elaboración de protocolos locales que tengan en cuenta las particularidades de cada centro.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bas M. The Angiotensin-Converting-Enzyme-Induced Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37:183-200.
- Grant NN, Deeb ZE and Chia SH. Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137:931-35.
- Ficha Técnica del producto. 2017. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000899/WC500022966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000899/WC500022966.pdf). Consultado el 25 de Enero de 2020.
- Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Birmingham AR, Krowiak EJ and Deeb ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001;110:834-40.
- Riha HM, Summers BB, Rivera JV and Van Berkel MA. Novel Therapies for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema: A Systematic Review of Current Evidence. J Emerg Med. 2017;53:662-79.
- Blasco Bravo AJ, Aguilar Conesa MD, Montero Pérez FJ, Labrador Horrillo M, Martínez Virtó A, Andrés Gómez M, et al. Guía de práctica clínica abreviada del manejo de los angioedemas mediados por bradicinina en urgencias. Monografías Emergencias. 2013;7:1-17.
- Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, et al. Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:1402-9.
- Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, Stone E, Woodard G, Nian H, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:242-8.
- Winters ME, Rosenbaum S, Vilke GM and Almazroua FY. Emergency department management of patients with ACE-inhibitor angioedema. J Emerg Med. 2013;45:775-80.
- Bouillet L, Boccon-Gibod I, Bagou G, Ganansia O, Cesareo E, Leroy C, et al. Angioédèmes bradykiniques. Orphanet urgences [recurso electrónico]. 2015 (consultado el 29 de Enero 2020). Disponible en: [https://www.orpha.net/data/patno/Emp/Int/fr/AngioedemesBradykiniques\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA658.pdf](https://www.orpha.net/data/patno/Emp/Int/fr/AngioedemesBradykiniques_FR_fr_EMG_ORPHA658.pdf).
- Bas M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. N Engl J Med. 2015;372:418-25.
- Yeung EK, et al. Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema in Intubated Patients: Case Series and Literature Review. Case Rep Crit Care. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8081607>.
- van den Elzen M, Go, M. F. C. L., Knulst AC, Brankestijn MA, van Os-Medendorp H and Otten G. Efficacy of Treatment of Non-hereditary Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54:412-31.
- Jeon J, Lee YJ and Lee SY. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Pharm Ther. 2019;44:685-92
- Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:422-3.



## Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo.

La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.

Ferinject permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro.<sup>1-3</sup>



[www.espacioviforpharma.es](http://www.espacioviforpharma.es)  
[www.DeficienciadeHierro.es](http://www.DeficienciadeHierro.es)  
@ViforPharmaES  
espacioviforpharma  
Déficit de Hierro

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

1. Ferinject: Ficha técnica de Ferinject. Última actualización: Marzo de 2017. 2. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53. 3. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Ferinject® 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN, CALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Un ml de solución contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. **4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject®. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject® por si surgen efectos adversos [consulte la sección 4.4]. **Posología:** La posología de Ferinject® sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación: **Paso 1: Determinación del hierro necesario.** Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject® se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro:

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
De 10 a < 14	De 6,2 a < 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1. **Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro.** Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Ferinject® no debe superar: • 15 mg de hierro/kg de peso corporal [para administración mediante inyección intravenosa] o 20 mg de hierro/kg de peso corporal [para administración mediante perfusión intravenosa]. • 1.000 mg de hierro [20 ml de Ferinject®]. La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject® es 1.000 mg de hierro [20 ml de Ferinject®]. **Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.** El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridos al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject®, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritrocitopoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior [ver sección 5.1]. **Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.** No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis [ver también la sección 4.4]. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños y, por tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Ferinject® solo debe administrarse por vía intravenosa: • mediante inyección o; • mediante perfusión o; • durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject® no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa:** Ferinject® puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject®

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
> 10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	15 minutos

**Perfusión intravenosa.** Ferinject® puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject® solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml [sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa ferroca].

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-
> 4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
> 10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

**4.3 Contraindicaciones:** El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: • hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject® o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contenga hierro. • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica. • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Reacciones de hipersensibilidad.** Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente alergia grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject® por si surgen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiopulmonar y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. **Insuficiencia hepática o renal.** A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia renal cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto la perfusión cutánea tardía (PTC). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro al fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Infección.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravascular al administrar Ferinject®. El derrame paravascular de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravascular, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject®. **Excluyentes.** Un ml de Ferinject® sin diluir contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject®. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** Existen pocos datos de Ferinject en mujeres embarazadas [consulte la sección 5.1]. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede dar lugar a malformaciones fetales. **Lactancia:** El tratamiento con Ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto [ver apartado 5.3]. **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject® a la leche materna fue insignificante (≤ 1%). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject® en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject [ver apartado 5.3]. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject® afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 7.391 sujetos recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización [ver las notas al pie de la tabla para más información]. La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas [que se produce en el 2,9% de los sujetos], seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión clasificadas como frecuentes se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras. En los ensayos clínicos, los valores mínimos de fósforo sérico se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Ferinject®, los valores habían vuelto al rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilactoides [raras].

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥ 1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia <sup>1)</sup>
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad <sup>1)</sup>
Trastornos cardíacos		Tauquardia	
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Flebitis, síncope <sup>1), presíncope<sup>1)</sup></sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo <sup>1)</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea <sup>1)</sup>	Angioedema <sup>1), palidez<sup>1)</sup> y edema facial<sup>1)</sup></sup>
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/infusión <sup>1)</sup>	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos	Malestar, enfermedad similar a la gripe <sup>1)</sup>
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	

1. RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización. 2. RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. 3. Incluye los siguientes términos: exantema [la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso [la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara]. 4. Incluye los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión [la frecuencia de estas RFA se ha considerado como poco frecuente y parestesia [la frecuencia de esta RFA se ha considerado como rara]. Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject® en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a largo producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio [E 524] [para ajustar el pH]; Ácido clorhídrico [E 507] [para ajustar el pH]; Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Período de validez:** **Período de validez del producto envasado para la comercialización:** 3 años. **Período de validez una vez abierto el envase:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject® se presenta en viales [crystal de tipo II] con tapón de caucho de bromabutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalente a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalente a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalente a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y careza de sedimento. Cada vial de Ferinject® es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Ferinject® debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN PVL y PVP:** Ferinject® 5 viales con 10 ml; PVL 500 mg, PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml; PVL 100 €, PVP 145,91 €. Ferinject 1 vial de 20 ml; PVL 200 €, PVP 245,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France; 100-101 Terrasse Boieldieu; Tour Franklin La Défense 8; 92042 Paris La Défense Cedex; Francia. Tel.: +33 (0)1 41 06 58 90; Fax: +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo de 2017.

# Monitorización de concentraciones plasmáticas de vancomicina en pacientes críticos de un hospital público de Córdoba, Argentina

SUAREZ A<sup>1,4</sup>, MALDONADO C<sup>2</sup>, VÁZQUEZ M<sup>2</sup>, OLIVERA ME<sup>3,4</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Córdoba. Córdoba (Argentina)

2 Unidad de Monitorización de Medicamentos del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quíntela" Área de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química. Universidad de la República. Montevideo (Uruguay)

3 Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA-CONICET/UNC (Argentina)

4 Especialización en Farmacia Hospitalaria. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba (Argentina)

Fecha de recepción: 07/05/2020 - Fecha de aceptación: 12/06/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300007>

## RESUMEN

**Introducción:** La monitorización de las concentraciones plasmáticas de antimicrobianos utilizados para tratar infecciones en pacientes críticos es una de las estrategias propuestas para mejorar los resultados clínicos. La monitorización de vancomicina reduce el riesgo de resistencia bacteriana y de nefrotoxicidad relacionada con altas concentraciones plasmáticas. El estudio fue realizado en un hospital público de la provincia de Córdoba, Argentina, que contiene 43 unidades críticas de atención al paciente. Aunque la indicación de vancomicina es frecuente, la solicitud de niveles plasmáticos de fármacos es inusual.

**Método:** El Servicio de Farmacia realizó un estudio piloto prospectivo durante 14 semanas, implementando el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de vancomicina y el cálculo del índice ABC<sub>24</sub>/CIM (área bajo la curva de con-

centración-tiempo durante un período de 24 horas/concentración inhibitoria mínima).

**Objetivos:** Determinar el porcentaje de pacientes con concentraciones plasmáticas valle fuera del rango terapéutico descrito en la literatura y la dosis que sería necesaria para obtener un ABC<sub>24</sub>/CIM ≥400.

**Resultados:** Se realizaron 36 solicitudes de monitorización de vancomicina en 31 pacientes. El 78% de las concentraciones plasmáticas determinadas estaban fuera del rango terapéutico y sólo en 8 pacientes se obtuvo un ABC<sub>24</sub>/CIM ≥400.

**Conclusiones:** Este estudio fue el primer paso para implementar la farmacocinética clínica en la institución y evidenció la importancia de la monitorización terapéutica y la individualización de la dosis. En pacientes críticos y con un aclaramiento de creatinina elevado se necesitarían dosis mayores a las utilizadas en este estudio.

Palabras clave: **Vancomicina, farmacocinética, unidad de cuidados intensivos, monitorización de fármacos.**

## *Monitoring of plasma vancomycin concentrations in critically ill patients in a public hospital of Córdoba, Argentina*

### SUMMARY

**Introduction:** Monitoring plasma concentrations of antimicrobials used to treat infections in critically ill patients is one of the strategies proposed to improve clinical results. Vancomycin monitoring reduces the risk of bacterial resistance and nephrotoxicity related to high plasma concentrations. The study was carried out in a public hospital in the province of Córdoba, Argentina, which contains 43 critical patient care units. Although the indi-

cation for vancomycin is frequent, the request for plasma levels of drugs is unusual.

**Method:** The Pharmacy Service carried out a prospective pilot study for 14 weeks, implementing the monitoring of plasma vancomycin concentrations and the calculation of the ABC<sub>24</sub>/MIC index (area under the concentration-time curve over a 24-hour period/inhibitory concentration minimum).

**Objectives:** To determine the percentage of patients with trough plasma

concentrations outside the therapeutic range described in the literature and the dose that would be necessary to obtain an ABC<sub>24</sub>/CIM ≥400.

**Results:** 36 requests for vancomycin monitoring were made in 31 patients. 78% of the determined plasma concentrations were outside the therapeutic range and only in 8 patients was an ABC<sub>24</sub>/CIM ≥400 obtained.

**Conclusions:** This study was the first step to implement clinical pharmacokinetics in the institution and showed the importance of therapeutic monitoring and dose individualization. In critically ill patients with high creatinine clearance, higher doses than those used in this study would be required.

Key words: **Vancomycin, pharmacokinetics, intensive care unit, drug monitoring.**

## INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico glicopéptido que actúa inhibiendo la síntesis del peptidoglicano de la pared celular (Figura 1). Es activo frente a la mayoría de las bacterias gram positivas incluyendo *Staphylococcus aureus* y epidermidis meticilino resistentes, y es uno de los antibióticos de elección para el tratamiento empírico o confirmado de numerosas infecciones nosocomiales. La acción antibacteriana de vancomicina es dependiente del tiempo que su concentración se mantenga por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM)<sup>1</sup>.

Por su elevada hidrofilia ( $\log -3.1$ )<sup>2</sup> y su alto peso molecular (1.449,2 g/mol)<sup>3</sup>, la biodisponibilidad oral es despreciable<sup>2</sup>, por lo que el tratamiento de infecciones que requieren una acción sistémica requiere la administración por una vía parenteral (endovenosa); quedando la administración oral circumscripita al tratamiento de infecciones intestinales, donde la vancomicina ejerce un efecto local en el lumen intestinal<sup>1-5</sup>.

El volumen de distribución (Vd) de vancomicina es aproximadamente de 0,4-1,0 L/kg. La vancomicina difunde muy poco al sistema nervioso central a menos que las meninges estén inflamadas. Se une en un 50% a las proteínas de plasma (albúmina). En los pacientes con infecciones graves como en el caso de sepsis severa o shock séptico, esta unión es menor. En los pacientes con la función renal normal, la semivida de eliminación de vancomicina en plasma es de unas 6 horas (4-11 h). Esta semivida aumenta en los ancianos y en los pacientes con insuficiencia renal. Se excreta por filtración glomerular, recuperándose en la orina de 24 horas el 75 al 80% de la dosis administrada y una pequeña cantidad en las heces<sup>1-4</sup>.

Es bien conocido que los pacientes críticos poseen características fisiológicas que modifican el devenir del fármaco en el organismo, lo que puede acarrear dificultades para lograr niveles plasmáticos efectivos y seguros. En este contexto, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de vancomicina para (i) disminuir el riesgo de nefrotoxicidad vinculado a concentraciones plasmáticas elevadas, sobre todo en presencia de otros antibióticos nefrotóxicos, y para (ii) disminuir el riesgo de resistencia. De hecho, la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina, y, más recientemente, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, es de particular preocupación ya que los niveles subterapéuticos contribuyen al desarrollo de resistencia y comprometen el éxito del tratamiento. Para ello se recomiendan concentraciones valle (Cv) de 15 a 20 mg/L. Dichas concentraciones séricas deben alcanzar un área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas dividido por la concentración inhibitoria mínima de las bacterias sospechosas (relación ABC<sub>24</sub>/CIM) de  $\geq 400$  (suponiendo una CIM  $\leq 1$  mg/L)<sup>1-7</sup>.

En pacientes con sepsis severa o shock séptico, estas concentraciones objetivo son más difíciles de lograr debido a los cambios repentinos que experimentan (aumento de la permeabilidad capilar, formación de edema, vasodilatación e hipotensión)<sup>6,9,10,12,15,18</sup> y a las medidas tomadas para revertir esta situación. Estos factores pueden conducir a Cv de vancomicina bajas y a la subdosificación, lo que lleva a una muerte bacteriana inadecuada y al posible fracaso del tratamiento. Además, una dosificación insuficiente puede facilitar el desarrollo de resistencia. Como la vancomicina se elimina por vía renal y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, su farmacocinética puede verse alterada por las alteraciones fisiopatológicas inherentes a la sepsis. Por lo tanto, regímenes de dosificación

convencionales de vancomicina de 500 mg cada 6 h o 1 g cada 12 tienen poca evidencia que respalte su eficacia en pacientes críticos y se sugiere que es poco probable que las pautas de dosificación estándar logren el índice farmacodinámico requerido de exposición a vancomicina necesario para una actividad óptima. Debido a esto es que en un consenso de la American Society of Health System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Disease Pharmacists (ASHP/IDSA/SDIP) se recomendó dosis más agresivas para lograr el objetivo<sup>6</sup>. En pacientes sépticos, se incrementa el Vd y el aclaramiento renal del fármaco y, por otro lado, si no se logra erradicar la infección se produce un fallo multiorgánico que conlleva una disminución de la eliminación del antibiótico. Ya que la línea que divide ambas situaciones es muy estrecha, será imprescindible realizar un ajuste de las dosis basado en la monitorización de antimicrobianos, principalmente aquellos de carácter hidrofílico o levemente lipofílico como es la vancomicina.

El hospital es de gestión pública provincial de nivel III de atención<sup>19</sup>, es un centro de referencia de atención a pacientes adultos en cirugías cardíacas, trasplantes y atención a quemados de toda la región. Cuenta aproximadamente con 175 camas distribuidas en 14 servicios de diferentes especialidades médicas.

Posee las siguientes unidades de atención a pacientes críticos: Unidad de Cuidados Coronarios (U.C.O), con 11 unidades de atención, Unidad de Terapia Intensiva (U.T.I), con 13 unidades de atención, Unidad de Terapia Intensiva de Quemados (U.T.I.Q), con 7 unidades de atención, Unidad de Cuidados Intermedios (U.C.I), con 12 unidades de atención.

Pese al uso frecuente de vancomicina y a las recomendaciones internacionales de monitorización de sus niveles en sangre<sup>1,5,11</sup>, esta práctica aún no está implementada en el Hospital y las decisiones de dosificación se toman de manera empírica, en base a parámetros como peso y altura, sin consideración de las modificaciones fisiológicas que podrían ocurrir en los pacientes críticos. En consecuencia, se desconoce si las pautas de dosificación de vancomicina de la institución llevan a concentraciones plasmáticas efectivas y seguras.

En este contexto, los objetivos de este trabajo fueron:

- Describir el porcentaje de pacientes críticos que poseen Cv de vancomicina dentro del rango terapéutico recomendado por literatura y si esas concentraciones logran alcanzar un ABC/CIM  $\geq 400$ .
- Intervenir desde el Servicio de Farmacia en el manejo de la terapia con vancomicina mediante la provisión de informes farmacoterapéuticos.
- Determinar la necesidad de instaurar la monitorización de vancomicina como servicio profesional en el hospital.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto, prospectivo, unicéntrico, en las unidades de atención de pacientes críticos. El periodo fue de 14 semanas (desde 12/09/2018 hasta el 18/12/2018). El proyecto fue aprobado por el Comité de Capacitación y Docencia, y el Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud (CIEIS, numero de acta 346) del establecimiento.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes de edad igual o mayor a 16 años, internados en las unidades de atención de pacientes críticos, que recibieron vancomicina por vía de administración endovenosa intermitente.

Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica mayor a 1,1 mg/dL para mujeres y 1,3 mg/dL para hombres)<sup>20,21</sup> y pacientes con tratamiento de hemodiálisis.

## Variables

### - Concentración valle

La determinación de Cv se realiza en el estado estacionario, que para pacientes con funcionalidad renal normal se alcanza a las 48 horas del inicio del tratamiento.

Se obtuvieron muestras de 2,5 mL de sangre venosa a predosis matutina en tubos Vacutainer sin anticoagulante de tapa amarilla, y fueron inmediatamente enviados al Laboratorio de Bioquímica de la institución para su análisis.

La cuantificación de vancomicina fue realizada mediante técnica de inmunoensayo de fluorescencia polarizada (analizador COBAS c501 de Roche).

### - Concentración inhibitoria mínima (CIM)

El examen bacteriológico fue realizado por el Servicio de Bacteriología. La identificación y determinación de las CIM de los microorganismos aislados fueron realizadas utilizando métodos automatizados (Phoenix100, Becton. Dickinson con paneles PMID 107 y Vitek 2 compact. Bio-Merieux con tarjetas AST-P 577).

### - Cálculo de área bajo la curva en 24 horas ( $cABC_{24}$ ) y $ABC_{24}/CIM$

Para el cálculo del área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas se requiere la determinación de por lo menos dos concentraciones de vancomicina (por ejemplo, valle y pico), pero esto en la práctica clínica muchas veces no es factible<sup>22</sup>.

Calculamos el  $ABC_{24}$ , ( $cABC_{24}$ ) utilizando la ecuación 1; donde requiere el valor del clearance de creatinina ( $CL_{Cr}$ ); ya que la vancomicina es eliminada principalmente por excreción renal y, por ende, el clearance de vancomicina es aproximado al  $CL_{Cr}$ <sup>1,10,21-24</sup>.

El  $CL_{Cr}$  fue calculado en forma teórica utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault a partir de datos de creatinina sérica de los pacientes<sup>25</sup>.

El cálculo de  $cABC_{24}$  se calculó de acuerdo con la ecuación 1 propuesta por varios estudios<sup>24,26</sup>:

$$cABC_{24} = D / [(CL_{Cr} \times 0.79) + 15.7] \times 0.06] \quad \text{Ec.1}$$

Donde D es la dosis en mg.

## Diseño de la monitorización

Por ser la primera vez que se realiza esta actividad, y a los fines de recabar la información relevante para realizar un informe farmacoterapéutico, el Servicio de Farmacia del hospital diseñó una planilla de monitorización de vancomicina (Anexo I), que implica acciones coordinadas entre los Servicios Médicos, de Laboratorio y el Servicio de Farmacia<sup>11,12</sup>.

Los pasos para realizar la monitorización de vancomicina se describen en el siguiente diagrama de flujo (Figura 2):

Figura 1. Fórmula estructural de vancomicina<sup>2,3</sup>

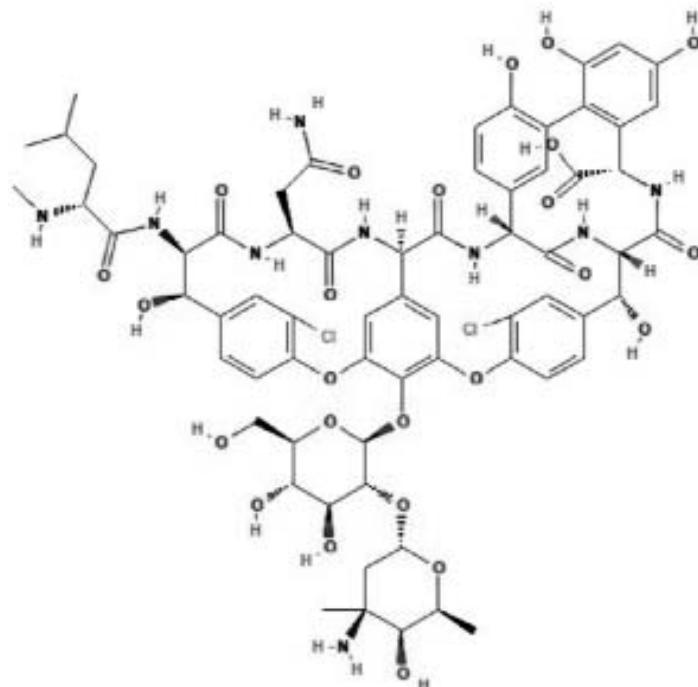
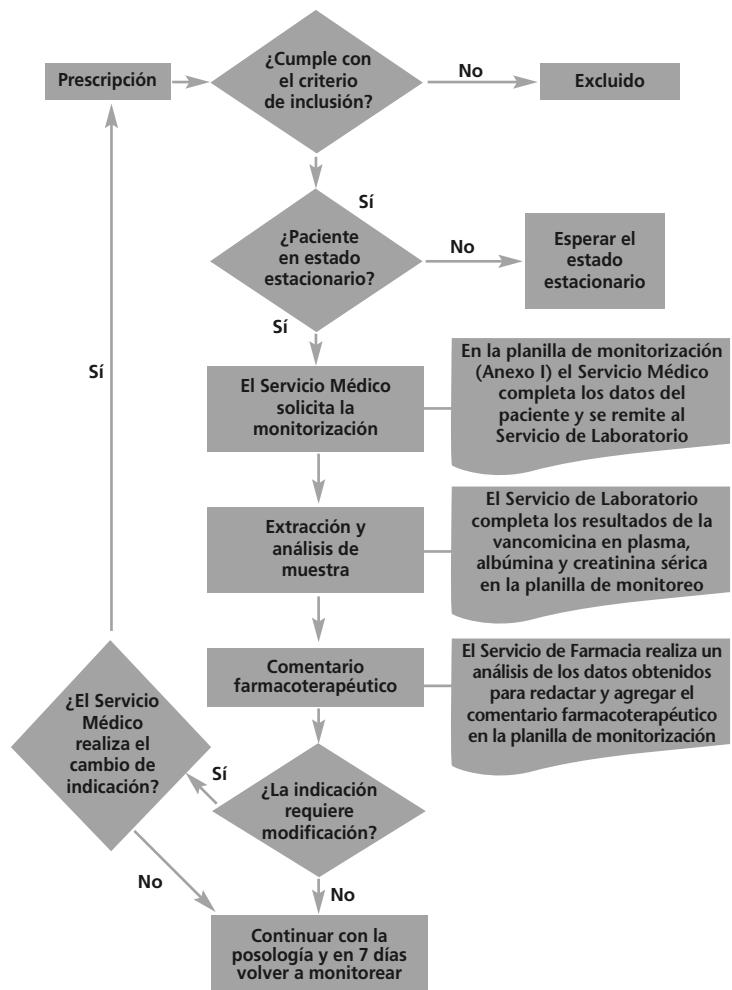


Figura 2. Diagrama de flujo para realizar el monitoreo de vancomicina



**Tabla 1. Datos demográficos y otras características de los pacientes**

	Total
Pacientes (F/M)	31 (6/25)
Edad (años)	44,5 (15,2)
Peso (kg)	76,2 (17,9)
Talla (m)	1,67 (0,11)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 (4,6)
Creatinina sérica (mg/dL)	0,81 (0,29)
Clearance de creatinina sérica (mL/min) <sup>a</sup>	138,6 (66,7)
Albúmina sérica (mg/dL) <sup>b</sup>	2,5 (0,7)
Concentración valle de vancomicina (mg/L)	18 (14,7)
cABC <sub>24</sub> (mg.h/L) <sup>c</sup>	312,5 (125,4)

Los datos expresados como media (desviación estándar); F: femenino; M: masculino; <sup>a</sup>: estimado de acuerdo a la ecuación de Cockcroft y Gault; <sup>b</sup>: sólo se midió en 16 pacientes; <sup>c</sup>: área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas calculada con la fórmula: cABC<sub>24</sub> = D / [(CL<sub>Cr</sub> × 0.79) + 15.7] × 0.06]; D: dosis en mg.

En los Servicios Clínicos las posologías que requieren una administración cada 12 horas se realizan a las 8:00 y a las 20:00 h; y las que son cada 8 horas se realizan a las 8:00, 16:00 y 00:00 h.

Una vez identificado el paciente que cumple los criterios de inclusión y alcanzado el estado estacionario, el Servicio Médico correspondiente solicitó la monitorización de vancomicina al Servicio de Laboratorio mediante la planilla correspondiente, elaborada *ad-hoc* para este proyecto (Anexo I).

Complementariamente, se acordó con el Servicio de Laboratorio la recepción de las planillas de solicitud de monitorización y luego se realiza la extracción de una muestra de sangre a predosis para la determinación de la Cv. Además, el Servicio de Laboratorio determinó la creatinina sérica, la CIM en conjunto con los resultados del análisis microbiológico y la albúmina sérica.

El Servicio de Farmacia retira el informe de laboratorio con el resultado de Cv y redacta el comentario farmacoterapéutico en la planilla. La planilla se devuelve a la unidad de atención donde el paciente está internado para ser adjuntado a la Historia Clínica.

Durante el estudio se obtuvo la siguiente información desde la Historia Clínica del paciente y se registró en una planilla Excel:

Datos del paciente: nombre, cama, edad, peso, sexo, patología informada en la solicitud de monitorización.

Datos del tratamiento con vancomicina: día de comienzo de tratamiento con vancomicina, pauta de administración previa a la extracción, hora de la última administración de dosis, medicación concomitante.

Datos de laboratorio: última creatinina sérica, albúmina sérica y resultados de bacteriología (tipo de muestra analizada, germen aislado y CIM).

Los datos obtenidos fueron utilizados para la realización de los cálculos (CL<sub>Cr</sub>, cABC<sub>24</sub>, cABC<sub>24</sub>/CIM) y la elaboración del comentario farmacoterapéutico.

### Comentario farmacoterapéutico

Con la información obtenida del paciente y el valor de Cv se redacta el comentario farmacoterapéutico. En él se sugieren las pautas a seguir de acuerdo al resultado; esto puede ser una propuesta de aumento o disminución de dosis o cambios de intervalos de administración de vancomicina y el momento de una siguiente monitorización<sup>11</sup>.

En esta primera etapa no se recabó la información sobre la aceptación o no de las propuestas de cambio de dosis aportadas en los comentarios farmacoterapéuticos.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el período de estudio, 53 pacientes recibieron indicación de vancomicina, de los cuales 12 no cumplieron con el criterio de inclusión y 10 pacientes no fueron monitoreados por alguno de los siguientes motivos: óbito, suspensión del tratamiento con vancomicina, traslado de servicio de internación, omisión de solicitud de monitoreo de vancomicina. 31 pacientes cumplieron con criterios de inclusión. En la tabla 1 se describen los datos demográficos y otras características de los pacientes monitoreados.

Como indica la tabla, sólo se obtuvieron los datos de albúmina de 16 pacientes y se puede observar que el valor medio ( $\pm$  DE) es bajo (2,5 g/dL  $\pm$  0,7) (valor normal: 3,4 a 5,4 g/dL). Esto concuerda con la hipalbuminemia observada comúnmente en pacientes críticos<sup>27</sup>.

La dosis recomendada de vancomicina en adultos con función renal normal es de 30 mg/kg/día dividida en 2-4 dosis<sup>1,4-10</sup>. Por la ausencia de un protocolo de uso de vancomicina en la institución, las pautas de dosis o tipo de administración (continua o intermitente) no son homogéneas y obedecen al criterio del médico tratante. Las indicaciones de vancomicina en este estudio fueron: infusión intermitente de 1 g cada 12 h (85%), 1 g cada 24 h (6%), 1,5 g cada 12 h (6%) y de 1 g cada 8 h (3%).

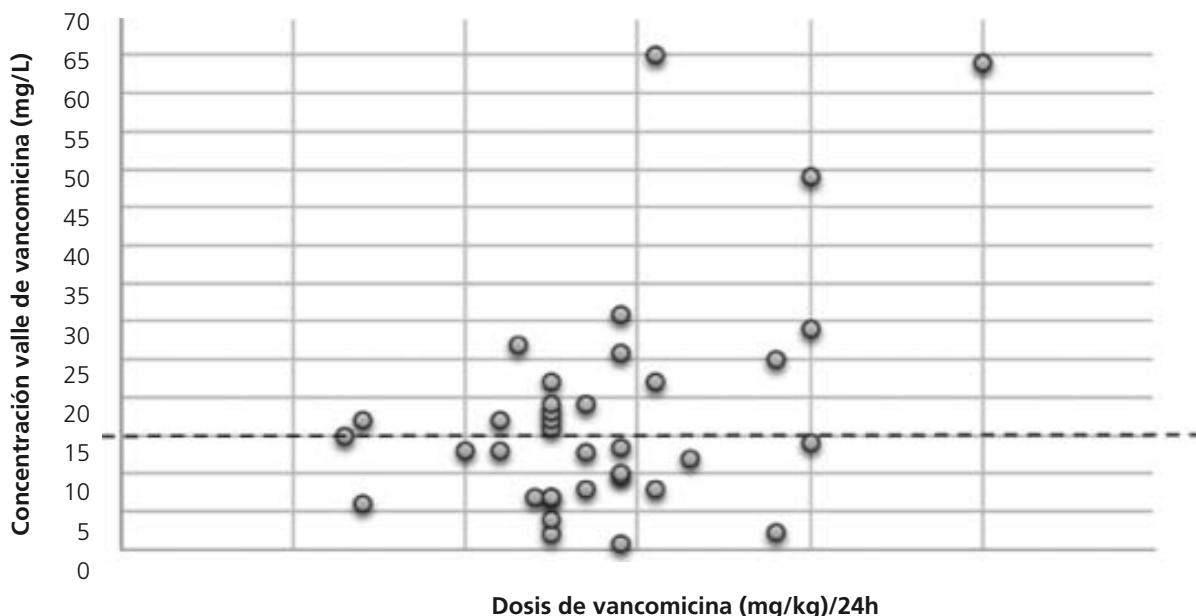
Se obtuvieron 36 Cv de vancomicina ya que en 5 pacientes se obtuvieron dos concentraciones.

En la figura 3 se observan las dosis normalizadas administradas en 24 horas respecto a las Cv determinadas de cada paciente. Un alto porcentaje de pacientes (50%) presenta Cv de vancomicina, menores a 15 mg/L lo que puede llevar a un fracaso terapéutico y un 28% presenta Cv por encima de 20 mg/L, lo que en algunos casos puede conducir a una nefrotoxicidad.

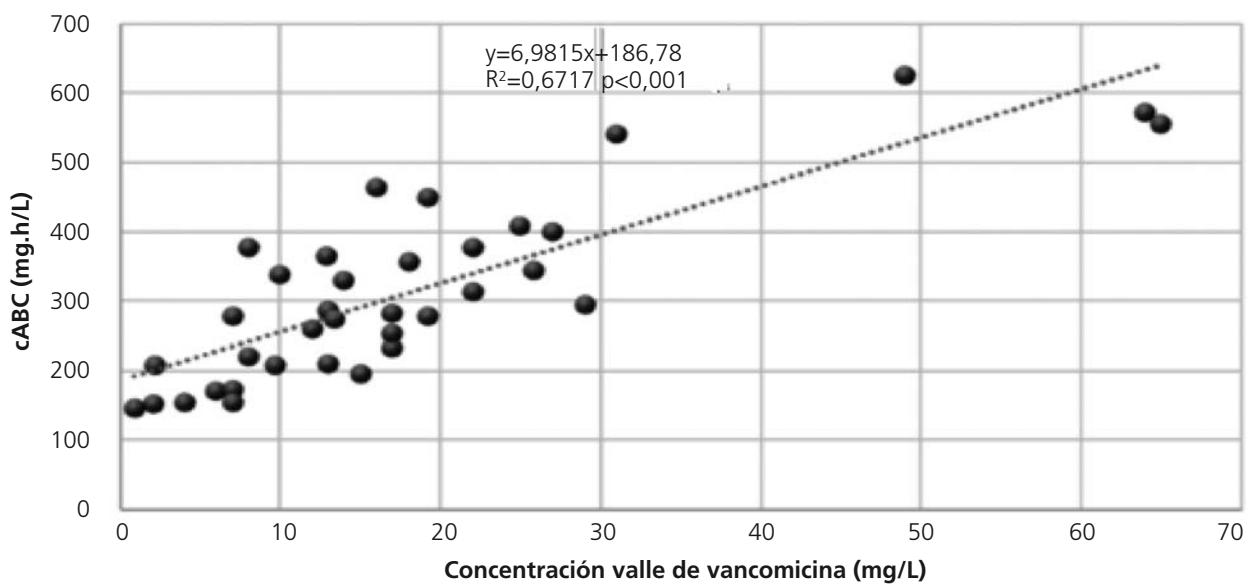
Se realizaron 36 informes. Cada informe contenía un comentario farmacoterapéutico aportando una sugerencia para la continuación del tratamiento con vancomicina en función del valor de Cv obtenido. Los comentarios fueron (i) continuar con la misma dosis y repetir la monitorización a los 7 días, (ii) corregir dosis, adjuntando una propuesta de modificación en cantidad o posología, y repetir monitoreo a las 48 h de ser aceptado el cambio de dosis.

Es importante destacar que se observó baja adherencia a la sugerencia de repetir la monitorización a los 7 días del primero, probablemente por falta de costumbre y de pro-

**Figura 3. Concentraciones valle de vancomicina de acuerdo a la dosis diaria administrada normalizada por peso. La línea de trazos indica concentraciones valle de 15 mg/L**



**Figura 4. Relación entre el cABC<sub>24</sub> y las concentraciones valle de vancomicina en estado estacionario**



tocolización de la actividad. Por otra parte, no se recabó información respecto de la aceptación de la sugerencia aportada en el comentario farmacoterapéutico. Estos aspectos deben ser fortalecidos en caso de implementar la monitorización de vancomicina en forma sistemática en el futuro.

En 36 informes realizados de monitorización de vancomicina, 17 fueron acompañados por el resultado bacteriológico, de los cuales 9 informaban el valor de CIM que correspondieron a 8 pacientes. Los microorganismos identificados fueron: *Estafilococo epidermidis*, *Estafilococo catitus*, *Estafilococo aureus* y *Enterococcus faecalis*.

La relación entre el cABC<sub>24</sub> y las Cv de vancomicina en estado estacionario se observa en la figura 4. Si bien la correlación es significativa ( $p<0,001$ ), algunos resultados de algunos autores demostraron que el cABC<sub>24</sub> calculada con el CL<sub>Cr</sub> claramente está subestimada en comparación con

ABC<sub>24</sub> estimada basándose en datos farmacocinéticos individuales. En consecuencia, debe considerarse que una dosis más alta de vancomicina podría recomendarse inapropiadamente cuando se usa el cABC<sub>24</sub><sup>24,26</sup>.

En la tabla 2 se detallan los valores de cABC<sub>24</sub>/CIM y las respectivas Cv de vancomicina para aquellos pacientes en que se pudo determinar la CIM. Asimismo, se muestra qué dosis estimada de vancomicina habría que administrar para llegar a un ABC<sub>24</sub>/CIM  $\geq 400$  suponiendo que su comportamiento fuera lineal. Como se puede apreciar sólo un paciente con una Cv entre 15-20 mg/L logra un cABC<sub>24</sub>/CIM mayor a 400. Otros dos logran llegar a ese objetivo, pero sus Cv están fuera de rango referenciado en literatura. Uno de los pacientes tenía una CIM=2 y un CL<sub>Cr</sub> elevado lo que implicaría necesariamente una dosis muy elevada para lograr el objetivo terapéutico<sup>28</sup>.

**Tabla 2.** Datos individuales para aquellos pacientes a los cuales se les pudo determinar la CIM y la dosis que se debería proponer para alcanzar un ABC/CIM  $\geq 400$  de los pacientes

Dosis diaria (mg)	Concentración valle (mg/L)	CIM (mg/L)	CL <sub>Cr</sub> (mL/min)	cABC <sub>24</sub> /CIM	Dosis para alcanzar ABC <sub>24</sub> /CIM $\geq 400$
<b>2000*</b>	6	2	227	86	
<b>1000</b>	17	1	70	233	2000
<b>2000</b>	27	1	86	400	
<b>2000<sup>(a)</sup></b>	31	1	59	541	1500
<b>2000</b>	18	1	99	357	2500
<b>2000</b>	2,1	1 <sup>(b)</sup>	259	152	5000
<b>3000</b>	2,2	1 <sup>(b)</sup>	285	207	6000
<b>2000</b>	19,2	1	74	450	
<b>3000</b>	12,9	1	153	366	3500

cABC<sub>24</sub>: área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas calculada con la fórmula: cABC<sub>24</sub> = D / [(CL<sub>Cr</sub> × 0.79) + 15.7] × 0.06], D: dosis en mg; CIM: concentración inhibitoria mínima. CL<sub>Cr</sub>: clearance de creatinina; \*: no se realiza el cálculo la dosis a alcanzar, sería muy agresiva debido al CL<sub>Cr</sub> de este paciente y su CIM; <sup>(a)</sup>: en este caso se puede reducir la dosis; <sup>(b)</sup>: corresponde al mismo paciente.

A pesar de lo comentado anteriormente sobre la subestimación de cABC, se podría decir que dosis mayores que 2000 mg diarios se necesitarían en la mayoría de los casos de acuerdo al CL<sub>Cr</sub>. En esta tabla 2 se muestra a un paciente con CL<sub>Cr</sub> elevado (259 mL/min), Cv de vancomicina obtenida en la primera instancia muy baja (2,1 mg/L) y una dosis de 2000 mg de vancomicina diaria. En este caso se debería haber comenzado con una dosis agresiva de 5000 mg por día de vancomicina para erradicar la infección y revertir el aumento de permeabilidad observado en este paciente que presentaba sepsis severa. En la segunda monitorización de Cv de vancomicina el valor obtenido (2,2 mg/L) permanece bajo a pesar del aumento de dosis a 3000 mg, por lo tanto, el paciente mantiene sus condiciones de sepsis.

En la tabla 3 se muestran los datos individuales de pacientes a los cuales se calculó el cABC<sub>24</sub>/CIM considerando una CIM=1 y la dosis que se debería proponer para alcanzar un ABC/CIM  $\geq 400$ . Sólo en 5 pacientes se alcanzó el objetivo y en algunos con Cv muy altas que ameritaban una disminución de dosis.

Parce obvio afirmar que el CL<sub>Cr</sub> sigue siendo la determinante más importante en la farmacocinética de la vancomicina para lograr el objetivo terapéutico<sup>28,29</sup>.

Algunos autores propusieron un algoritmo de dosis de mantenimiento de vancomicina de acuerdo al CL<sub>Cr</sub> del paciente. Así para CL<sub>Cr</sub> de 101-170 mL/min proponen dosis de 4000 a 6000 mg/día<sup>30</sup>. Nuestros pacientes con CL<sub>Cr</sub> comprendidos entre 48 y 104 mL/min requerirían dosis de 1500 a 2500 mg/día, los que poseen CL<sub>Cr</sub> entre 115 y 185 mL/min dosis de 3000 a 4000 mg /día y los de CL<sub>Cr</sub> entre 224 y 285 mL/min dosis de 5000 a 6000 mg/día.

Si bien en general, se acepta que un objetivo de la monitorización de vancomicina para infusiones intermitentes es una concentración mínima entre 15 y 20 mg /L, también se ha demostrado que este objetivo se correlaciona mal con un ABC/CIM  $\geq 400$  debido a una alta variabilidad interindividual. De acuerdo a algunos autores concentraciones valle entre 15-25 mg/L se correlacionan mejor<sup>30</sup>. También deberíamos señalar que el régimen empírico de uso común de 1 g cada 12 horas

solo logró ABC<sub>24</sub>/CIM aceptables para pacientes con un CL<sub>Cr</sub> entre 48-86 mL/min (ocho de nueve pacientes). Pacientes que presentaron CL<sub>Cr</sub> mayores no lograron el objetivo terapéutico.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, no se obtuvieron datos del estado clínico del paciente, lo que es fundamental para saber si el paciente evoluciona favorablemente o no. Segundo, en la mayoría de los pacientes se asumieron CIM=1 y si la CIM es menor o mayor, las dosis estimadas no serían las adecuadas. Tercero, pocos pacientes (5 de 31) se volvieron a monitorear luego de la primera determinación de Cv.

## CONCLUSIONES

Este estudio fue el primer paso para implementar la farmacocinética clínica en la institución y evidenció la importancia de la monitorización terapéutica y la individualización de la dosis. Es fundamental determinar el CL<sub>Cr</sub> y así establecer una dosis inicial de acuerdo a su valor. En pacientes críticos y con un CL<sub>Cr</sub> elevado se necesitarían dosis mayores a las utilizadas en este estudio y el objetivo en algunos pacientes de lograr Cv entre 15-20 mg/L no sería adecuado y se deberían alcanzar Cv más elevadas.

Estos datos respaldan una reevaluación de las recomendaciones de dosificación de vancomicina en pacientes críticos con nuevos enfoques para alcanzar de manera más rápida y consistente los objetivos clínicamente relevantes de PK/PD, por lo tanto, la monitorización más frecuente sería de vital importancia para ver cómo evolucionan las concentraciones y así poder realizar los ajustes posológicos rápidamente.

**Agradecimientos:** La Farm. Alejandra Suarez agradece la colaboración del Servicio de Laboratorio y al equipo médico de Unidades de Atención a pacientes críticos de la Institución por la predisposición para hacer este trabajo; y a la Especialización en Farmacia Hospitalaria de la Facultad de Ciencias Químicas, UNC por el financiamiento parcial al entrenamiento en Farmacocinética Clínica en el Centro de Monitoreo que dio origen a la idea de este trabajo.

**Tabla 3. Datos individuales de pacientes a los cuales se calculó el cABC<sub>24</sub>/CIM considerando una CIM=1 y la dosis que se debería proponer para alcanzar un ABC/CIM ≥400**

Dosis diaria (mg)	Concentración valle (mg/L)	CL <sub>Cr</sub> (mL/min)	cABC <sub>24</sub> /CIM	Dosis para alcanzar ABC <sub>24</sub> /CIM ≥400
2000 <sup>(a)</sup>	13	128	286	3000
2000 <sup>(a)</sup>	17	130	282	3000
2000	16	70	465	
2000	49	48	625	1500
2000	10	104	339	2500
2000 <sup>(b)</sup>	22	115	313	3000
2000 <sup>(b)</sup>	65	56	556	1500
2000	64	54	571	1500
2000	25	84	408	
2000	7	132	278	3000
2000	4	253	155	5500
2000	12	143	260	3500
2000	7	224	172	5000
2000	7	253	155	5500
2000	29	123	294	3000
2000 <sup>(c)</sup>	8	172	220	4000
3000 <sup>(c)</sup>	14	172	330	4000
2000	13	181	211	4000
1000	15	88	196	2500
2000	8	91	377	2500
2000	17	146	253	3500
2000	22	92	377	2500
2000	13,4	134	274	3000
2000	25,8	102	345	2500
2000	19,2	131	278	3000
2000 <sup>(d)</sup>	0,9	267	147	5500
2000 <sup>(d)</sup>	9,7	185	207	4000

cABC<sub>24</sub>: área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas calculada con la fórmula: cABC<sub>24</sub> = D/ [(CL<sub>Cr</sub> × 0.79) + 15.7] × 0.06], D: dosis en mg; CIM: concentración inhibitoria mínima; CL<sub>Cr</sub>: clearance de creatinina; <sup>(a, b, c, d)</sup>: 4 pacientes que tienen 2 determinaciones de Cv de vancomicina.

*Conflictos de intereses:* Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50-something-yearold antibiotic we still don't understand. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2011; 78(7):465-471 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: [https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/media\\_5ec3d1b\\_465.pdf](https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/media_5ec3d1b_465.pdf).
- Drugbank.ca. Vancomycin. DrugBank [Internet]. 2019 [citado 11 Aug 2019]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00512>.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Vancomycin, CID=14969. [Internet]. 2019 [citado 14 Aug 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vancomycin>.
- Revilla Cuesta N. Análisis farmacocinético-farmacodinámico de vancomicina en pacientes de UCI [Internet]. Universidad de Salamanca. 5 de junio del 2009 [citado 16 febrero 2020]. Disponible en: [https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/76312/DFTF\\_RevillaCuesta\\_N\\_An%C3%A1lisisFarmacocin%C3%A9ticoFarmacodin%C3%A9mico.pdf;jsessionid=6631674F4D76D45E3230149C8BAE5FA5?sequence=1](https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/76312/DFTF_RevillaCuesta_N_An%C3%A1lisisFarmacocin%C3%A9ticoFarmacodin%C3%A9mico.pdf;jsessionid=6631674F4D76D45E3230149C8BAE5FA5?sequence=1).
- Patel S, Preuss CV, Bernice F. Vancomycin. [Updated 2020 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 16 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>.
- Rybak M, Lomaestro J, Rotschafer J. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacist. Am J Health-Syst Pharm. 2009;66(1):82-98 [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/>

- 23688024\_Therapeutic\_monitoring\_of\_vancomycin\_in\_adult\_patients\_A\_con\_sensus\_review\_of\_the\_American\_Society\_of\_Health-System\_Pharmacists\_the\_Infectious\_Diseases\_Society\_of\_America\_and\_the\_Society\_of\_Infectious\_.  
 7. Villena Rodolfo, González Claudio A, Nalegach M, Elisa, Vásquez Alexandra, Vilalreal Marcela, Drago Michele. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. *Revista Chilena de Infectología*. 2014;31(3):249-253 [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182014000300001](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000300001).
8. Pérez C. Medición de niveles plasmáticos. *Revista Chilena de Infectología*. 2002;19(1) [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182002019100006](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100006).
9. Obara V, Zacas C, Carrilho C, Delfino V. Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):380-386 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099635>.
10. Sanchez A, Osuna C, di Libero E, Naninni E. Cuadernillos de Formación Médica Continua. Vancomicina [Internet]. Numero V. Buenos Aires: SADI; agosto 2015 [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: [https://drive.google.com/file/d/1Tq\\_1Lto6IPb-RoRMRmzzZ0zZFj2txsdU/view](https://drive.google.com/file/d/1Tq_1Lto6IPb-RoRMRmzzZ0zZFj2txsdU/view)
11. S.E.F.H [Internet]. Recomendaciones de la S.E.F.H. sobre Farmacocinética Clínica. 1997 [citado 19 jul. 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefh-descargas/archivos/norma7.pdf>.
12. Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008;26(4):230-239 [citado 20 abr 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X08726958>.
13. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *PubMed. NCBI*. 2012;68(9):1243-55 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411630>.
14. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. American Society for Microbiology. 2013;57(2):734-744 [citado 18 marzo 2020] Disponible en: <https://aac.asm.org/content/aac/57/2/734.full.pdf>.
15. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2019;46(4):292-301 [citado 18 marzo 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.13066>.
16. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacology research & perspectives*. 2018;6(4):e00420 [citado 18 marzo 2020]. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.420>.
17. Lin Z, Jianq Z, Chen J, Ouyang B, Chen M, Wan X. [Clinical research for trough value of serum vancomycin in critical patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(7):473-7 [citado 18 julio 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027425>.
18. Escobar L, Gai MN., Regueira T, Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Revista médica de Chile*. 2012;140(6):780-788 [citado 21 febrero 2020]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182014000300001](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000300001).
- pid=S0034-98872012000600014&script=sci\_arttext.
19. Organización de la atención de la salud de la Provincia de Córdoba según el riesgo de las patologías y la complejidad de los efectores, Ministerio de Salud y Seguridad Social, Provincia de Córdoba, República Argentina (diciembre 6, 1997).
20. Creatinina [Internet]. Es.wikipedia.org. 2020 [citado 5 febrero 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Creatinina&oldid=118634874>.
21. Levey A, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey K, Ikizler T et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification [Internet]. Experts@Minnes https ota. 2020 [cited 22 February 2020]. Disponible en: <https://experts.umn.edu/en/publications/kdoqi-clinical-practice-guidelines-for-chronic-kidney-disease-eva>.
22. Kishk O, Lardieri A, Heil E, Morgan J. Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(1):41-47 [citado 21 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.jppt.org/doi/abs/10.5863/1551-6776-22.1.41>.
23. Pharmacy Department Policies and Procedures. SHC Vancomycin Dosing Guide [Internet]. 9/2018 ed. Stanford Health Care; 2018 [citado 21 febrero 2020]. Disponible en: [http://med.stanford.edu/bugsandrugs/guidebook/\\_jcr\\_content/main/panel\\_builder\\_584648957/panel\\_0/download\\_2105810811/file.res/SHC%20Vancomycin%20Dosing%20Guide.pdf](http://med.stanford.edu/bugsandrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_584648957/panel_0/download_2105810811/file.res/SHC%20Vancomycin%20Dosing%20Guide.pdf).
24. Jin SJ, Yoon JH, Ahn BS, Chung JA, Song YG. Underestimation of the calculated area under the concentration-time curve based on serum creatinine for vancomycin dosing. *Infection & chemotherapy*. 2014;46(1),21-29 [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/DOLx.php?id=10.3947/ic.2014.46.1.21>.
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>.
26. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with *Staphylococcus aureus* Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(925-942) [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200443130-00005>.
27. Yap FHY, Joynt GM, Buckley TA, Wong ELY. Association of Serum Albumin Concentration and Mortality Risk in Critically Ill Patients. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2002;30(2),202-207 [citado 21 febrero 2020]. Disponible: <https://doi.org/10.1177/0310057X0203000213>.
28. Tkachuk S, Collins K, Ensom MHH. The Relationship Between Vancomycin Trough Concentrations and AUC/MIC Ratios in Pediatric Patients: A Qualitative Systematic Review. *Pediatr Drugs*. 2018;20,153-164 [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0282-4>.
29. Del Mar Fernández de Gatta García M, Revilla N, Calvo MV, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33,279-285 [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-006-0470-5>.
30. Tsai D, et al. Optimised dosing of vancomycin in critically ill Indigenous Australian patients with severe sepsis. *Anaesthesia and intensive care*. 2018; vol. 46, no 4, p. 374-380 [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X1804600405>.

## Anexo I

	<b>SOLICITUD DE MONITORIZACIÓN DE VANCOMICINA</b>	Fecha: / /
		Servicio:
Paciente:	HC:	Edad: Peso:
Médico solicitante:		Altura: Sexo:
Razón del tratamiento:		
Posología:		
Comienzo del tratamiento: / /		
Fecha de inicio de la posología actual: / /		Tipo de infusión:
Medicación concomitante:		
Observaciones:		Creatinina sérica: mg/dL Albúmina en sangre: g/dL
Extracción de la muestra:  Fecha: / /  Hora:		Resultado: mg/L
Comentario farmacoterapéutico:		



## ***Creating Possible***

Durante más de 30 años, en Gilead hemos conseguido avances que parecían imposibles, dirigidos a personas con enfermedades que amenazaban su vida. Somos una compañía biofarmacéutica puntera, con productos pioneros en sus áreas y con una, cada vez más, prometedora cartera de medicamentos en investigación.

Pero nuestro compromiso aún va más allá. Innovamos con el propósito de eliminar barreras y conseguir que las personas que más lo necesitan puedan tener acceso a los avances en el cuidado de la salud. Trabajamos para conseguir un mundo mejor y más saludable para todos.

# Dosage adjustment recommendations of drugs in non-nephrology units with kidney disease

**DE AGUSTÍN SIERRA L, CORREGIDOR LUNA L, RAMÍREZ CRUZ S, SALCEDO MINGOARRANZ AL, HIDALGO CORREAS FJ, GARCÍA DÍAZ B**  
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés (España)

Fecha de recepción: 07/05/2020 - Fecha de aceptación: 10/06/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300008>

## SUMMARY

Purpose: Kidney disease (KD) is defined as an abnormality of the kidney in the structure or function with implications for the health, which can occur abruptly, and either resolve or become chronic. This status used to require medication dosage adjustment. Inappropriate prescribing is a common drug-related problem. The aim of this study is to evaluate the acceptance rate through pharmaceutical interventions with implementation of a daily cross-validation procedure in electronic prescription in patients with KD, susceptible to suffer a drug-related problem (DRP).

Methods: A nine month-prospective study, in renal insufficiency inpatients (serum creatinine >1.7 mg/dl) treated with drugs that require dosage adjustment.

Results: 539 patients with renal failure were identified, 135 of them needed any adjustment in their prescription. We performed 179 dosage recommendations, 104 of which were accepted. Most of the recommendations were done in patients with G4 renal damage. Dose modification was the adjustment most widely required. 25 active ingredients were analyzed and the drugs with higher number of interventions were spironolactone, ranitidine, meropenem and allopurinol. General Internal Medicine was the unit with most interventions and acceptance rate. Conclusions: Pharmaceutical intervention stands out as a strategy to improve the population's pharmacotherapeutic quality taking into account the integration of assisted electronic prescription systems to facilitate a fast and immediate intervention in decision-making in these situations.

Key words: **Pharmaceutical recommendations, kidney disease, dose adjustment, pharmacist intervention, clinical pharmacy.**

## Recomendaciones de ajuste posológico de fármacos para enfermedad renal en unidades no nefrológicas

### RESUMEN

Objetivos: Evaluar la tasa de aceptación de las intervenciones farmacéuticas con la implementación de un procedimiento diario de validación cruzada en prescripción electrónica de pacientes con IR susceptibles de sufrir un problema relacionado con la medición (PRM).

Material y método: Se trata de un es-

tudio prospectivo de nueve meses de duración realizado en un hospital general universitario de 400 camas en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica >1,7mg/dl) tratados con medicamentos que pueden requerir un ajuste posológico. La variable principal fue la tasa de aceptación de las intervenciones farmacéuticas.

Resultados: Se identificaron 539 pacientes

con insuficiencia renal durante el período de estudio, 135 de ellos necesitaron algún ajuste en su prescripción. Se realizaron 179 recomendaciones farmacéuticas, 104 de las cuales fueron aceptadas. La mayoría de las recomendaciones se realizaron en pacientes con insuficiencia renal G4. Se analizaron 25 principios activos y los fármacos con mayor número de intervenciones fueron: espironolactona, ranitidina, meropenem y allopurinol. El servicio con más intervenciones y tasa de aceptación fue Medicina Interna.

Palabras clave: **Recomendación farmacéutica, insuficiencia renal, ajuste posológico, intervención farmacéutica, farmacia clínica.**

### INTRODUCTION

Acute kidney disease (KD) causes between 5-7% of hospitalizations in acute care units and 30% of admissions in intensive care units (ICU), where mortality is up to 50%<sup>1</sup>. In Spain, the chronic kidney disease (CKD) prevalence in people over 64 years is around 21.4%. This population is more vulnerable to suffer from potentially inappropriate medication (PIMs) because of the combination of pluripathology and polypharmacy<sup>2</sup>.

Many drugs (and their metabolites), which represents a part of the patients' polypharmacy, are mainly excreted by the kidneys.

An alteration in this level, as a result, can produce a decrease in its elimination, increasing its half-life and plasma concentrations. This can be highly dangerous in drugs with narrow therapeutic index, which serious adverse effects could appear<sup>3</sup>. As a consequence of this, a huge number of guidelines and recommendations have been published by scientific societies and other authors, whose purpose is to establish the appropriate adjustment of the regimen (dose and rate of administration) of drugs that are eliminated by kidneys, and even propose their withdrawal, depending on the different stages of kidney disease.

Safety is one of the main characteristics of Health Care Systems. Therefore, it is necessary to introduce tools in daily clinical practice to optimize the pharmacotherapy in patients with KD, in order to detect and prevent PIMs that could potentially cause clinical negative consequences and unnecessary costs associated. However, several studies carried out in different hospitals revealed discrepancies between clinical performance and the recommendations included in the guidelines<sup>4,5</sup>.

These tools consist on training physicians and pharmacists in this subject, by integrating the pharmacist in care units or incorporating assisted electronic prescribing programs in clinical practice. Nevertheless, cross-validation methods with pharmacist intervention remain effective in optimizing prescription results and patient safety.

### Aim of the study

The aim of this study is to evaluate the acceptance rate of the pharmaceutical interventions carried out, through the implementation of a daily cross-validation procedure in electronic prescription in patients with KD, susceptible to suffer a drug-related problem (DRP).

### Ethics approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee (Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Severo Ochoa) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

### METHOD

A prospective 9-month intervention study was carried out in a 400-bed medium general university hospital, with a cli-

nical electronic history, electronic prescription system and a Pharmacokinetic Unit in the Pharmacy Unit.

The study included adult patients, admitted to any hospitalization unit and emergency room, with serum creatinine (Cr) levels greater than 1.7 mg/dL. The patients excluded from study were those on hemodialysis and hemofiltration and those who died during the study period. Patients admitted in Nephrology Unit were rejected also because nephrologists use to adjust drugs susceptible of cause renal impairment.

The drugs included in the study were those prescribed and susceptible to dosage regimen adjustment (dose, rate of administration, or both) or those contraindicated in KD. We excluded prescribed drugs that were monitored by plasma levels in the Pharmacokinetic Unit, regardless of the elimination route: valproic acid, amikacin, carbamazepine, cyclosporine, digoxin, phenytoin, phenobarbital, gentamicin, lithium, theophylline and vancomycin.

Data was recorded in Microsoft Excel® and the following items were collected:

1. Demographic data: history number, age, sex, weight, clinical service.
2. Pharmacological data: medication, administration schedule, administration route.
3. Analytical data: Cr and estimated glomerular filtration rate calculated.
4. Intervention: intervention text, type of intervention, acceptance or rejection.

Creatinine clearance (CrCl) was assessed according to estimated glomerular filtration rate (GRF), calculated with MDRD-4 equation (Modification of Diet in Renal Disease): GFR ml/min/1.73 m<sup>2</sup> = 186 x (concentration Cr [mg/dL]) - 1,154 x (age [years]) - 0.203 x (0.742 [if woman]) x (1,210 [if black race]).

**Table 1. Characteristics of the population and interventions accepted and unaccepted according to degree of renal impairment**

<b>General features KD population G3-G5</b>			
	<b>According to renal impairment stage</b>		
	<b>G3 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></b>	<b>G4 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></b>	<b>G5 &lt;15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></b>
<b>Pharmaceutical Intervention (n=179)</b>	36 (20%)	101 (56%)	42 (23%)
Age (years)	77.58±10.68	80.46±11.10	74.68±12.74
Women	4 (11.11%)	49 (48.51%)	25 (59.52%)
Males	32 (88.89%)	52 (51.49%)	17 (40.48%)
Cr (mg / dL)	1.98±0.16	2.62±0.91	4.99±1.09
GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	34.89±3.07	23.07±4.17	10.7±2.44
<b>Accepted interventions</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>G5</b>
<b>Total (n=104)</b>	20 (19.23%)	56 (53.85%)	28 (26.92%)
Dose changes (n=43)	8 (18.6%)	27 (62.79%)	8 (18.6%)
Range changes (N=21)	3 (14.29%)	12 (57.14%)	6 (28.57%)
Drug withdrawal (N=40)	9 (22.5%)	17 (42.5%)	14 (35%)
<b>Not accepted interventions</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>G5</b>
Total (n=75)	16 (21.33%)	45 (60%)	14 (18.67%)

Based on GFR value obtained, patients were grouped into three categories of KD according to National Kidney Foundation classification, based on the KDIGO guidelines, and the document consensus of the Spanish Society of Nephrology (SEN).

The adjustment recommendations were made based on the value of the GFR obtained through treatment sheets from other bibliographic sources.

The study's process was conducted by daily incorporation of patients with drugs susceptible to adjust in KD. It was performed by calculating the GFR and stage of KD, collecting the patient's clinical situation (through the electronic history clinic application SELENE®) and, if it was necessary, carrying out the intervention. This was done in all cases by means of a written alert in the electronic prescription program, FARHOS®. After 48 hours of this intervention, the physicians' responses were noted taking into account their type.

Data analysis was carried out with StataIC 14® statistical software.

## RESULTS

During the period, from February to October 2017, an amount of 11467 patients were admitted to hospital, of which 539 presented inclusion criteria. 179 interventions were performed in 135 (25%) patients, of which 104 (58%) were accepted by the physician (Table 1).

Twenty percent of total interventions were done in KD G3 stage patients, 56% with G4 stage and 23% with G5 stage. No interventions were performed in G1 and G2 stage patients (Table 1).

Within the accepted interventions, 43 (41.3%) were due to dose change, 40 (38.4%) to drug withdrawal and 21 (20.1%) to range change (Figure 1). We evaluated whether the degree of KD was influenced by the number of accepted interventions, not being statistically significant ( $p=0.302$ ).

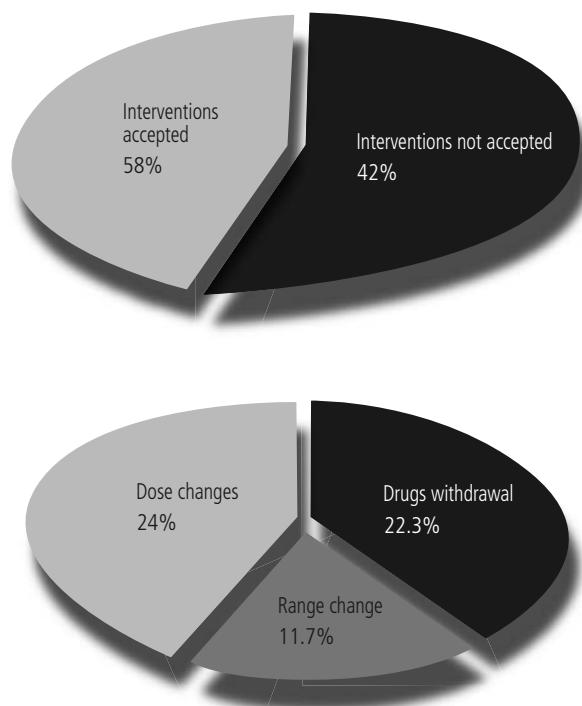
Interventions were carried out in 25 active ingredients divided into 13 therapeutic groups, of which antibiotics are those that represent the greatest number of interventions. Analyzing by drugs, the main four active principles with higher number of interventions both performed and accepted are: spironolactone, ranitidine, meropenem and allopurinol (Figure 2).

Administration route was also analyzed, with 112 (62.57%) interventions in orally administered drugs and 66 (36.87%) in intravenous drugs. No statistical significance was found when analyzing the accepted interventions against administration route ( $p=0.068$ ).

The interventions performed by clinical services were also analyzed. General Medicine was the service with the highest number of interventions, with 68 (38%) and an acceptance rate of 58.8%. During the study period, 1,641 patients were in charge of this service, and one of twenty-four KD patients required adjustment recommendations in their prescription. The second service with most interventions was Emergency, with 25 (14%) and an acceptance rate of 76%. No statistically significances were found when analyzing the accepted interventions versus the prescribing service ( $p=0.168$ ).

Table 2 shows interventions by age group. No statistical differences were found between the accepted interventions and the age group ( $p=0.288$ ).

**Figure 1. Percentage of accepted interventions and reasons**

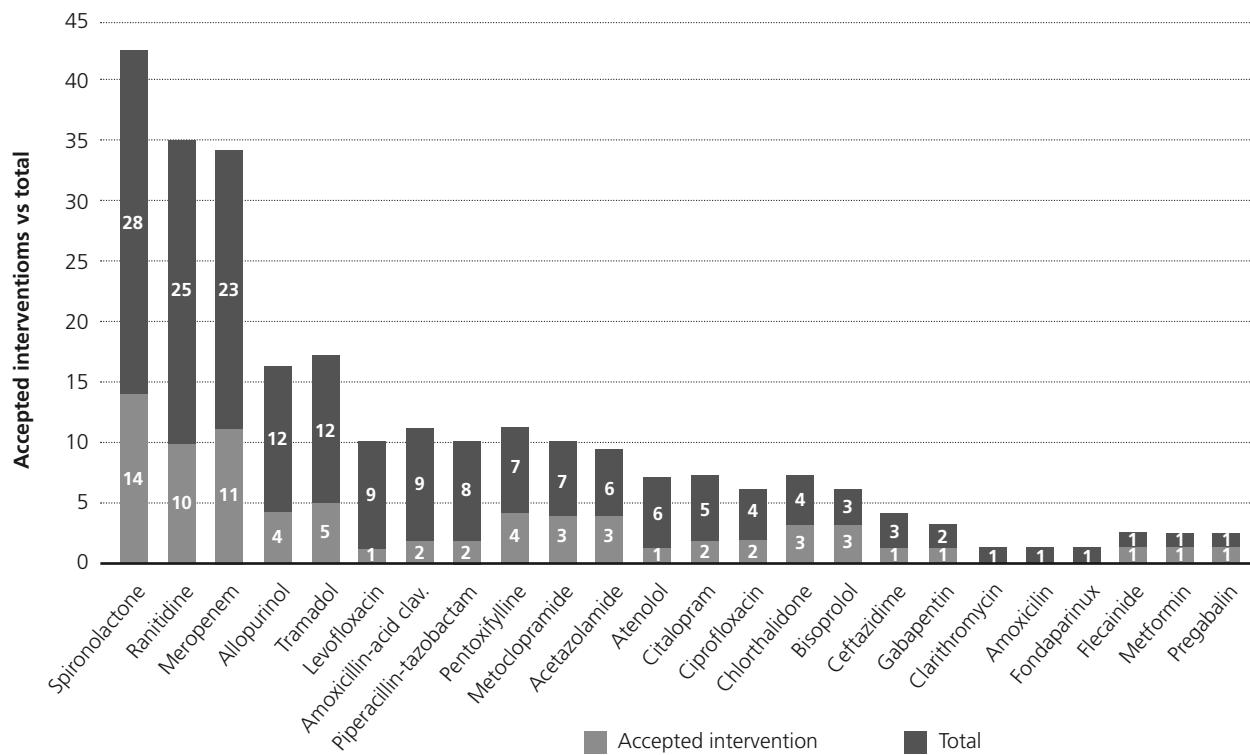


## DISCUSSION

KD is a public health problem since it affects a large percentage of population. According to data of SEN, only in the Community of Madrid more than 550,000 people suffer from it and 6,900 would require dialysis or kidney transplant. Age is one of the risk factors for the development of KD, because the prevalence in people over 65 rises up to 21%. Moreover, a huge percentage of these patients have comorbidities and polypharmacy. This scenery could worsen the patient's clinical situation, leading to a possible increase in the incidence of PIMs in those drugs that are preferably excreted by kidneys<sup>6</sup>.

One of the main aspects that arises in the pharmacotherapeutic follow-up of the elderly patient with KD is to evaluate whether the pharmacological treatment is either dose-adjusted or it is established by the recommended guidelines for renal clearance, being real or estimated. There are guidelines, recommendations and publications in this field. However, in many cases they are not carried out in the daily clinical practice due to various circumstances. In the bibliography, there are described different ways to inform and to recommend, varying from assisted electronic prescription systems (through a set of alerts) to manual review systems of treatments by pharmacists or other health professionals, all of them with different outcomes<sup>7</sup>.

In our hospital there is an electronic prescribing system, with analytical data integration, but currently there is no specific prescription for drugs adjustment in KD, so it does not alert the physician at the time of prescription. For this reason, an interventionist research was proposed in which the pharmacist, once the treatment is prescribed, having checked the patient GFR and reviewing the patient's medical history, establish the type of intervention to be carried out when it was convenient.

**Figure 2. Drugs with highest number of interventions and acceptance rate**

To evaluate the renal function, the predictive equation of the glomerular filtration rate MDRD-4 was used, whose calculation includes the concentration of Cr, sex, age and race. This method is recommended by SEN because of the greater diagnostic accuracy in elderly patients and filtration rates values between 15 and 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. It is one of the most used in clinical practice in this context, but it may become inaccurate in some situations, which is why other studies use Cockcroft's Gault equation<sup>8</sup>. Given the lack of the real value of Cr, the limitations in the use of these calculation based on Cr are known, which can be affected by many factors, such as malnutrition or dehydration.

The population is mainly elderly (average age between 67 and 89 years), with an average Cr value of 3 mg/dl and a glomerular filtration rate of 22.55±8.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Higher creatinine plasma levels have been observed in men rather than in women, which agrees with Such Díaz *et al.*<sup>9,10</sup>.

During the research, 179 interventions were performed, with an acceptance rate of 58%, similar or slightly lower than others published, whose intervention rates ranged between 60-65%<sup>11,12</sup>. The high percentage of not accepted interventions can be explained by the context of patients with prerenal insufficiency, who have restored their blood volume, or in clinical situations with severe acute pathology. In the last case, it generates uncertainty for the prescriber, related to recommendations of dose-reducing, increasing the therapeutic interval or avoiding the drug, prioritizing the possible benefit or efficacy of the treatment rather than its toxicity<sup>10,13</sup>. Despite of this, a fair percentage of accepted interventions was obtained (53.8%) in patients with severe KD, G4 (15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). However, no statistically differences were found between interventions accepted and renal impairment stage, so there is no greater number of

interventions in patients with more severe KD, as it might be expected.

The analysis by therapeutic groups shows that three of them are those that concentrate greater number of recommendations, both realized and accepted: antibiotics, diuretics and antacids.

As it coincides with other authors, antibiotics include a large number of active ingredients susceptible to adjustment in KD. In the study of Such Díaz *et al.*, levofloxacin includes the 19% of the interventions, and Arrabal Durán *et al.* also obtain the highest number of interventions in the antimicrobial group (57.5%)<sup>10,13,14</sup>.

In our case, meropenem, levofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and piperacillin-tazobactam were antibiotics with the highest number of interventions.

The second group with the largest number of interventions were diuretics. Similarly, in the study of Holm *et al.*, furosemide was the third drug with the highest association with drug-related problems in patients with an average age of 78.7 year<sup>12</sup>.

Finally, the interventions carried out and accepted by clinical service were analyzed. The clinical service with the greatest number of both was General Medicine. This fact appears in the study of Arrabal-Durán *et al.* and Devesa García *et al.*, which can be explained by a greater volume of polymedicated patients in this unit and where it is usual to manage antimicrobials<sup>13</sup>. With half of the interventions for this service, there is the Emergency Service, where the first evaluation and prescription take place for the patient. Other studies have focused exclusively on evaluating pharmaceutical intervention systems<sup>15</sup>. In third place, Geriatrics Service, although it has a lower number of interventions performed, has registered a greater increase in accepted ones (58.7%).

In order to know if there is an increase in the number of interventions both made and accepted in certain subgroup, they were analyzed by age group. No differences were found between the older population (over 80) and under 60 years old. They were also analyzed according to the administration route and no differences were found between oral and intravenous administration, being the latter more harmful for patients if recommendations are not made or accepted.

## CONCLUSION

It has been observed in the results of this study, that a large percentage of patients with KD have required treatment intervention, being the population with G4 stage the most interventioned. Particularly, more than half of these interventions have been accepted. In spite of this, pharmaceutical intervention stands out as a strategy to improve the population's pharmacotherapeutic quality taking into account the integration of assisted electronic prescription systems to facilitate a fast and immediate intervention in decision-making in these situations.

*Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.*

## BIBLIOGRAPHY

- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Lesión aguda renal. In: Harrison. Principios de Medicina Interna. 19th ed. McGraw-Hill Medical. 2016. <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookId=1717&sectionId=114932685>. Accessed 11 Dec 2018.
- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrología. 2010;30(1):78-86.
- Rozman F. Medicina Interna. 18th ed. España: Elsevier; 2017. pp. 928-936 (107).
- Via-Sosa MA, Lopes N, March M. Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polypharmacized elderly patients with renal impairment-a comparative study. BMC Fam Pract. 2013;14:96.
- Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(12):2811-23.
- Sociedad Española de Nefrología. Mas de 550.000 personas tienen enfermedad renal crónica en la Comunidad de Madrid y más de 6.900 requieren diálisis o trasplante. Sociedad Española de Nefrología. 1999. [http://www.senefro.org/contents/webstructure/comunicacion/42\\_NP\\_Di\\_a\\_Mundial\\_del\\_Rin\\_o\\_.pdf](http://www.senefro.org/contents/webstructure/comunicacion/42_NP_Di_a_Mundial_del_Rin_o_.pdf). Accessed 11 Dec 2018.
- Vogel EA, Billups SJ, Herner SJ, Delate T. Renal Drug Dosing. Effectiveness of Outpatient Pharmacist-Based vs. Prescriber-Based Clinical Decision Support Systems. Appl Clin Inform. 2016;7(3):731-44.
- AbuRuz SM, Alrashdan Y, Jarab A, Jaber D, Alawwa IA. Evaluation of the impact of pharmaceutical care service on hospitalized patients with chronic kidney disease in Jordan. Int J Clin Pharm. 2013;35(5):780-9.
- Peña Porta JM, Vera Floristán CV de, Bueno Lozano M. Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en pacientes hospitalizados. Anales de Medicina Interna. 2007;24(5):221-6.
- Such Díaz A, Saez de la Fuente J, Esteva L, Alañón Pardo AM, Barrueco N, Esteban C, et al. Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based, semi-automated system. Int J Clin Pharm. 2013;35(6):1170-7.
- Cabello-Muriel A, Gascón-Cánoyas JJ, Urbeta-Sanz E, Iniesta-Navalón C. Effectiveness of pharmacist intervention in patients with chronic kidney disease. Int J Clin Pharm. 2014;36(5):896-903.
- Holm H, Bjerke K, Holst L, Mathiesen L. Use of renal risk drugs in patients with renal impairment. Int J Clin Pharm. 2015;37(6):1136-42.
- Arrabal-Durán P, Durán-García ME, Ribed-Sánchez A, Hidalgo-Collazos P, Sanjurjo-Sáez M. Intervenciones farmacéuticas en las prescripciones de pacientes ingresados con insuficiencia renal crónica. Nefrología (Madrid). 2014;34(6):710-5.
- Nyman HA. Renal Dosing in High-Risk Populations. Journal of Infusion Nursing. 2015;38(3):210.
- DeWitt KM, Weiss SJ, Rankin S, Ernst A, Sarangarm P. Impact of an emergency medicine pharmacist on antibiotic dosing adjustment. Am J Emerg Med. 2016;34(6):980-4.

 Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

**Table 2. Interventions by age group**

Categorized age (years)	<60	60-80	>80
Total interventions	12 (7%)	73 (41%)	94 (53%)
Accepted	9 (8.8%)	34 (37.2%)	61 (58.7%)
Not accepted	3 (4%)	39 (52%)	33 (44%)



# Galápagos

Pioneering for patients

Exploramos nuevas fronteras para mejorar la vida de las personas.

**We discover. We dare. We care.**

[www.glp.es](http://www.glp.es)



# Programa multidisciplinar para el diagnóstico y tratamiento de infección por virus de hepatitis C en prisiones

**GIL-SIERRA MD, RÍOS-SÁNCHEZ E**

UGC Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real. Cádiz (España)

Fecha de recepción: 04/05/2020 - Fecha de aceptación: 10/06/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000300009>

## RESUMEN

**Objetivos:** El diagnóstico y tratamiento del VHC en prisiones podría ser una estrategia para evitar su propagación. El objetivo es el desarrollo de un programa multidisciplinar de VHC en prisiones.

**Métodos:** El programa se implantó en tres prisiones entre junio de 2016 - septiembre de 2019. El equipo sanitario estuvo compuesto por enfermeras, médicos y farmacéuticos hospitalarios. Se realizaron tests de serología para detección del VHC, determinándose carga viral y genotipado en casos positivos. Posteriormente, los reclusos con VHC fueron tratados. Se recogieron datos poblacionales y de tratamientos. La efectividad se evaluó mediante respuesta al final del tratamiento (RFT) y respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12). La tolerancia fue medida mediante efectos adversos irreversibles. Se compararon la prevalencia de VHC antes

y después de implantar el programa.

**Resultados:** La población global fue 2.065 presos. Los pacientes con serología positiva de VHC y carga viral detectable fueron 214. El 91,6% fueron varones. Los genotipos de VHC más frecuentes fueron 1a (31,3%) y 3 (26,2%). Los tratamientos más usados fueron glecaprevir/pibrentasvir (28,0%) y sofosbuvir/velpatasvir (22,9%). El 99,5% de los presidiarios tratados alcanzaron RFT. El 93,2% de pacientes valorables presentaron RVS12, con 5 recidivas. No se observaron casos de reinfección por VHC. Los efectos adversos irreversibles fueron observados en 2 pacientes. La prevalencia al comienzo del programa fue 10,4%, mientras que al final fue 1,7%.

**Conclusiones:** El programa multidisciplinar de diagnóstico y tratamiento de VHC en prisiones consiguió una elevada curación de la enfermedad, evitando nuevas reinfecciones y con pocos efectos adversos irreversibles.

**Palabras clave:** **Prisiones, comunicación multidisciplinar, programa de accesibilidad, anticuerpos de hepatitis, efectividad de tratamiento.**

## *Multidisciplinary program for the diagnosis and treatment of hepatitis C virus infections in prisons*

### SUMMARY

**Aims:** Diagnosis and treatment of HCV in prisons could be a strategy to prevent the spread of infection. The aim is the development of a multidisciplinary program for HCV in prisons.

**Method:** The program was implemented in three prisons between June 2016 - September 2019. Health staff was composed of nurses, physicians and hospital pharmacists. Serology tests for the detection of VHC was performed. Viral load and genotyping were determined in the positive cases. Subsequently, in-

mates with HCV were treated. Population data and treatments were collected. The effectiveness was assessed by response at the end of treatment (EOT) and viral response sustained at week 12 (SVR12). Tolerance was measured by irreversible adverse effects. HCV prevalence before implementation of program was compared to with prevalence after the program.

**Results:** Global population was 2,065 prisoners. Patients with positive HCV serology and detectable viral load was 214. The 91.6% of patients were male. The

most frequent HCV genotypes were 1a (31.3%) and 3 (26.2%). Glecaprevir/pibrentasvir (28.0%) and sofosbuvir/velpatasvir (22.9%) were the most frequently used treatments. EOT was reached by 99.5% of inmates. SVR12 was presented by 93.2% valuable patients, with 5 recurrences. There were no HCV reinfections. Irreversible adverse effects associated were observed in 2 patients. The prevalence at the beginning of program was 10.4% while it was 1.7% at the end. **Conclusions:** The multidisciplinary program of diagnosis and treatment of HCV in prisons has achieved a high cure for the disease, avoiding new reinfections and few irreversible adverse effects.

**Key words:** **Prisoners, multidisciplinary communication, accessibility program, antibodies, hepatitis, effectiveness, treatment.**

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la infección por virus de hepatitis C (VHC) presenta importantes variaciones de unas áreas geográficas a otras, llegando a oscilar entre el 5 y el 43%<sup>1</sup>. Se han observado notables diferencias incluso entre diferentes regiones dentro del mismo país<sup>2</sup>. Asimismo, estos datos presentan importantes incertidumbres inherentes, ya que en muchas ocasiones se cuantifica la población VHC seropositiva, y no se diferencia de aquella con infección de VHC activa –que precisa de determinaciones positivas para ARN de VHC<sup>3,4</sup>. Dentro de la población general, existen subpoblaciones de alto riesgo como los pacientes institucionalizados, en las que se ha estimado que la prevalencia puede ser hasta 9,5 veces superior a la población general<sup>5,6</sup>. Esto se debe a los factores de riesgo asociados como la realización de tatuajes y piercings en condiciones inadecuadas de salud, bajo nivel económico y sociocultural, transmisión por uso de drogas inyectadas y determinadas conductas sexuales<sup>7,8</sup>.

La infección por VHC se asocia con una considerable morbilidad, entre la que destaca el carcinoma hepatocelular o la fibrosis hepática<sup>9</sup>. Por ello, la Organización Mundial de la Salud se ha marcado como objetivo prioritario la eliminación de VHC en 2030<sup>10</sup>. Aun así, y a pesar de que existen numerosas guías y leyes que apoyan una cobertura sanitaria equivalente entre la población general y la población de las prisiones<sup>11,12</sup>, se observan importantes diferencias de acceso a la asistencia sanitaria.

La incorporación de los nuevos antirretroviales de acción directa (AAD) en el tratamiento de VHC ha supuesto un importante avance<sup>13</sup>. No sólo se ha demostrado una importante mejoría en la eficacia del tratamiento en comparación con los esquemas basados en interferón –con respuestas virales sostenidas (RVS) mayores del 90%–, sino que apenas se han observado reacciones adversas, a diferencia de los tratamientos predecesores. Por otra parte, la reducción del tiempo de tratamiento con los nuevos AAD supone otra mejoría. Esta ventaja es un elemento facilitador para la eliminación del VHC en la población institucionalizada, ya que en algunos estudios se han incluido sólo aquellos pacientes con sentencias lo suficientemente largas como para completar el tratamiento y poder confirmar el estado de la enfermedad<sup>1</sup>. Esta restricción se debe a que se ha observado una mayor pérdida de seguimiento en aquellos pacientes liberados o trasladados. El seguimiento de los pacientes es esencial no sólo para detectar la presencia de infección, sino a la hora de reforzar la educación del paciente curado de VHC, pues se ha detectado un mayor riesgo de re-infección en presos liberados<sup>14,15</sup>.

Hasta ahora, se han realizado algunos estudios en Europa, Canadá y Australia sobre el tratamiento de VHC en prisiones<sup>15-18</sup>. En ellos, se observa que los métodos basados en un equipo multidisciplinar o con enfermeras de referencia han obtenido buenos resultados. En otros estudios se ha usado la telemedicina para evitar los elevados costes y escasa operabilidad de las visitas de los presos al médico especialista en el hospital<sup>7</sup>. Sin embargo, la incorporación de la telemedicina también supone limitaciones, ya que en muchas prisiones no se dispone de los recursos necesarios para implantarla. Por tanto, esto afectaría a la reproducibilidad de programas basados en la telemedicina, sin contar con las dificultades de comunicación que se pudieran producir con los presos.

El objetivo de nuestro estudio es el desarrollo de un programa multidisciplinar para el diagnóstico y tratamiento de la infección por VHC en los presos de nuestra área.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de la implantación de un programa multidisciplinar de detección y tratamiento de infección por VHC en prisiones, desarrollado desde el 01/06/2016 a 30/09/2019.

### Centros penitenciarios

Los centros penitenciarios en los que se llevó a cabo fueron 3 instituciones mixtas de 522 celdas (Centro Penitenciario Puerto I, Cádiz), 394 (Centro Penitenciario Puerto II, Cádiz) y 1.008 (Centro Penitenciario Puerto III, Cádiz). La asistencia sanitaria de estos centros depende del Hospital Universitario de Puerto Real.

### Protocolo de detección y tratamiento de pacientes

Se estableció un protocolo de cribado poblacional del VHC en centros penitenciarios basado en guías de detección precoz de la infección y el Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud<sup>19,20</sup>. Para realizar el diagnóstico, se determinó la serología de todos los presidiarios que ingresaron en el centro mediante Abbott Architect Anti-HCV® y de los antígenos Core con Abbott Diagnostics Architect HCV core Ag assay®. Aquellos pacientes con resultados de infección positiva fueron sometidos a una determinación de la carga viral (CV) con Roche Cobas HCV Test en cobas 6800® y genotipado con Abbott Realtime HCV Genotype II®. Se determinó el grado de fibrosis de los pacientes virémicos (CV por encima de 19 copias/ml). Por otra parte, el protocolo también incluyó el cribado de los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El diagnóstico de los pacientes se realizó en acto único.

Posteriormente, se gestionó el tratamiento de los presos diagnosticados de infección por VHC junto con el Servicio de Farmacia Hospitalaria. Al inicio, se priorizaron los tratamientos de los pacientes con mayor grado de fibrosis (F4 y F3) siguiendo los criterios del Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud<sup>20</sup>. Posteriormente, se trajeron todos los pacientes diagnosticados de infección por VHC, independientemente de su grado de fibrosis. Se usaron aquellos fármacos o combinaciones de los mismos adaptados a las guías clínicas en cada momento y contexto clínico. No hubo financiación de la medicación por parte de ningún sponsor. Se excluyeron aquellos pacientes que abandonarían la prisión en los siguientes 6 meses al momento del diagnóstico y decisión de tratamiento, así como los presos que tuvieran previsto un traslado de prisión. Este criterio ha sido comentado anteriormente en otros estudios para evitar la pérdida del seguimiento de los pacientes<sup>1</sup>. Los pacientes que fueron excarcelados fueron remitidos al hospital de referencia. Los tratamientos fueron prescritos por el facultativo especialista en enfermedades infecciosas del hospital de referencia, tras la valoración de cada caso individual por el personal de referencia de las prisiones y del farmacéutico del hospital. Se estableció un circuito de dispensación y traslado de la medicación desde la farmacia del hospital de referencia a las prisiones, con dispensaciones mensuales por paciente.

El seguimiento de los pacientes fue llevado a cabo por el médico especialista en enfermedades infecciosas de forma presencial en los centros penitenciarios. La periodicidad de las visitas del facultativo hospitalario fue mensual durante los meses de tratamiento, y posteriormente de forma bimensual hasta el alta. Los médicos y enfermeras de referencia de cada prisión proporcionaron apoyo al facultativo del hospital, informándose

de cualquier incidencia de forma bidireccional. La medicación se dispensaba a los pacientes diariamente con presencia física del personal de prisiones junto con el tratamiento opiáceo (metadona), para garantizar la adherencia al tratamiento. Toda la asistencia proporcionada a los pacientes fue presencial, desde el diagnóstico hasta el alta.

Antes de iniciar los tratamientos se llevó a cabo un proceso de educación del personal sanitario y de los pacientes con sesiones formativas sobre medidas de prevención, la transmisión del virus de VHC, tratamiento y reinfección. Tales sesiones se adecuaron a las costumbres de cada institución penitenciaria. Asimismo, en cada acto de seguimiento de los pacientes se reforzaron tales conceptos.

### **Equipo multidisciplinar**

Se seleccionó un referente de enfermería y médico general en cada uno de los centros penitenciarios, que colaboraba con el médico especialista en enfermedades infecciosas del hospital de referencia. El enfermero referente de cada centro penitenciario lideró el proceso de cribado y reclutamiento de los pacientes. También fue el profesional sanitario encargado de extraer las muestras de sangre para las determinaciones analíticas.

El equipo multidisciplinar estaba compuesto por: 1 médico especialista en enfermedades infecciosas del centro de referencia, 3 médicos generales de los centros penitenciarios, 3 enfermeras de referencia de las prisiones, 1 microbiólogo y 2 farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria.

**Datos, variables del estudio y tratamiento estadístico**  
 Se recogieron los siguientes datos de los pacientes y tratamientos: género, edad, grado de fibrosis, genotipo del virus VHC, uso de terapia sustitutiva (opioides), tratamiento previo, esquema de tratamiento usado para infección por VHC y seguimiento realizado. Asimismo, fueron registrados los siguientes parámetros analíticos: creatinina, colesterol, enzimas transaminasas, linfocitos, bilirrubina, *international normalized ratio* (INR), albúmina, alfa-fetoproteína, hemoglobina y plaquetas. Se valoró la respuesta al final del tratamiento (RFT) y respuesta viral sostenida a las 12 semanas de tratamiento (RVS12). RFT fue definida como la ausencia de ARN del virus de VHC detectable ( $>19$  copias de virus VHC/ml) al final del tratamiento. RVS12 fue definido como la ausencia de ARN del virus de VHC detectable a las 12 semanas de terminar el tratamiento. Las recidivas, definidas como la determinación de CV detectable a los 6 meses después de alcanzar RVS12, y reinfecciones fueron registradas. Por otra parte, también se recogieron los efectos secundarios irreversibles asociados al tratamiento y los abandonos. Finalmente, se comparó la prevalencia de infección por VHC activa antes de la implantación del programa con los datos al final del presente estudio, considerando RVS12 como curación de la infección por VHC. Los pacientes sin datos de RVS12, ya sea por pérdida de seguimiento o por no haber completado el tratamiento fueron considerados como portadores de infección activa de VHC.

Las bases de datos utilizadas para la extracción de información fueron la historia médica digital y el módulo de pacientes externos de la aplicación Farmatools®.

### **RESULTADOS**

La población global de los centros penitenciarios incluidos en el estudio es de 2.065 presos. El número de presos con serología positiva frente al VHC con CV detectable fue 214 (Tabla 1).

### **Características de los pacientes y tratamiento usado**

Aunque se trataron pacientes de ambos géneros, la mayoría de los pacientes fueron varones (91,6%). Una cuarta parte (25,2%) de estos presidiarios estaban incluidos en programas de terapia de sustitución de opioides. Los genotipos de VHC más frecuentes fueron el genotipo 1a (31,3%) y genotipo 3 (26,2%). Los pacientes fueron en su mayoría no cirróticos (73,4%). Más del 85% de los convictos no habían recibido un tratamiento previo para VHC. Los tratamientos más frecuentemente empleados fueron glecaprevir/pibrentasvir (28,0%) y sofosbuvir/velpatasvir (22,9%). Más de dos tercios de los tratamientos prescritos tuvieron un esquema de 12 semanas (67,7%). Estos datos pueden ser consultados en la tabla 1.

### **Parámetros analíticos**

Las concentraciones séricas de los parámetros recogidos se mantuvieron estables desde el inicio del tratamiento para VHC hasta las 12 semanas posteriores. Algunos datos presentados, como los linfocitos CD4 y CD8, pertenecen sólo a los pacientes con RVS12. La tabla 2 resume la información disponible respecto a los parámetros analíticos.

### **Resultados en salud: efectividad y seguridad**

En el momento de finalización del presente estudio, 194 reclusos habían completado el tratamiento. De estos presos, 193 (99,5%) habían alcanzado RFT. La RVS12 pudo ser analizada en 191 convictos, de los cuales 178 (93,2%) presentaron RVS12. Los 13 pacientes restantes tuvieron un traslado a otro centro penitenciario o pérdida de seguimiento, por lo que su RVS12 no pudo confirmarse por no ser valorable. Se detectaron 5 (2,8%) recidivas en los pacientes que alcanzaron RVS12. No se registró ningún caso de reinfección por VHC. Durante el desarrollo del programa, se notificaron 7 (3,3%) abandonos de tratamiento. Los efectos adversos irreversibles asociados al tratamiento fueron observados en 2 pacientes. El primero de ellos fue una descompensación hepática que desembocó en el fallecimiento del convicto. El segundo fue una hemorragia bilateral cerebral, que no fue mortal. Finalmente, la prevalencia registrada al inicio del programa fue del 10,4%, mientras que al final del estudio fue del 1,7%.

### **DISCUSIÓN**

Las prisiones constituyen un micro-ambiente ideal para el tratamiento del VHC por las características que presentan: alta prevalencia y riesgo de transmisión de enfermedad<sup>6,7</sup>. Aquellos presos liberados que hayan sido curados de VHC no podrán transmitir el virus a la población fuera de las prisiones, evitando así la propagación de la infección.

Sin embargo, la escasez de bibliografía acerca del tratamiento de VHC en reclusos hace que este tipo de estudios tengan una notable relevancia. Teniendo en cuenta el volumen de presidiarios tratados y duración del estudio de anteriores publicaciones<sup>18,21-23</sup>, podemos afirmar que nuestro programa de detección y tratamiento de VHC en prisiones ha sido uno de los mayores desarrollados hasta la fecha en Europa. También se mejora el diagnóstico de infección de VHC de otros estudios<sup>3,4</sup>, en los cuales no se distingue entre población VHC seropositiva y con infección activa. También se estableció la determinación de la CV y genotipado en un solo paso desde el comienzo del estudio, presentándose como estrategia pionera hasta ese momento. Frente al diseño de ensayo clínico de la principal investigación de cribado y tratamiento de VHC realizada en prisiones de España<sup>18</sup>, nuestro estudio describe datos

**Tabla 1. Características basales de la población asistida y tratamiento usado**

<b>Características basales</b>	
<b>Pacientes con VHC</b> (% de población total de prisión)	214 (10,4%)
<b>Edad</b> (media de años, rango)	46 (30-72)
<b>Género</b> (nº pacientes, %):	
Varón	196 (91,6%)
Mujer	18 (8,4%)
<b>Terapia de sustitución de opioides</b> (nº pacientes, %)	54 (25,2%)
<b>Co-infección VIH</b> (nº pacientes, %)	52 (24,3%)
<b>Transmisión por vía parenteral</b> (nº pacientes, %)	194 (90,6%)
<b>Genotipo VHC:</b>	
1a	67 (31,3%)
1b	38 (17,8%)
2	2 (0,9%)
3	56 (26,2%)
4	45 (21%)
Indeterminado	6 (2,8%)
<b>Grado de fibrosis</b> (nº pacientes, %):	
F0-1	84 (39,2%)
F2	38 (17,8%)
F3	28 (13,1%)
F4	54 (25,2%)
F-indeterminado	10 (4,7%)
<b>Cirrosis</b> (nº pacientes, %)	
Sí	54 (25,2%)
No	157 (73,4%)
Indeterminado	3 (1,4%)
<b>Tratamientos</b>	
<b>Pacientes naïve</b> (nº pacientes, %)	185 (86,4%)
<b>Tratamientos totales</b> (nº pacientes, %):	
1	185 (86,4%)
2	27 (12,6%)
3	2 ( $9,3 \times 10^{-3}\%$ )
<b>Terapias usadas</b> (nº pacientes, %):	
Glecaprevir/pibrentasvir	60 (28,0%)
Sofosbuvir/velpatasvir	49 (22,9%)
Elbasvir/grazoprevir	42 (19,6%)
Sofosbuvir/ledipasvir	25 (11,7%)
Otros	38 (17,8%)
<b>Duración del tratamiento</b> (nº pacientes, %):	
12 semanas	145 (67,7%)
8 semanas	67 (31,3%)
Otros	2 ( $9,3 \times 10^{-3}\%$ )

de práctica clínica habitual en un ambiente real. Otra diferencia con respecto a este citado ensayo clínico, es que nuestro estudio no usó un único esquema como tratamiento, sino varios de ellos, ya que no recibió ningún tipo de apoyo por parte de empresas farmacéuticas. Debido a esta circunstancia, nuestro trabajo podría presentar más similitudes con la práctica clínica habitual, proporcionando una valiosa información que puede complementar a los datos descritos con anterioridad en nuestro país.

Nuestro trabajo ha alcanzado unos valores de RVS12 de más del 90%, ausencia de nuevos casos de reinfección y una disminución importante de la prevalencia de VHC en los reclusos. Aunque es cierto que la RVS12 es algo menor que la descrita en los ensayos clínicos de los AAD de última generación<sup>24-26</sup>, no hay que olvidar la influencia de la pérdida de datos por traslado a otros centros penitenciarios, los factores de riesgo y las barreras de la población de prisiones. Es muy posible que algunos de los pacientes cuyo seguimiento se perdió por traslado a otros centros hayan obtenido RVS12. Asimismo, es importante reseñar que los resultados descritos no son del todo definitivos, pues no se ha completado el tratamiento de 20 pacientes ni se ha podido valorar la RVS12 de más de 30 convictos. Si a todo ello añadimos nuestro análisis conservador de los datos, considerando infección activa en todos los pacientes con pérdida de seguimiento, podemos afirmar que nuestro programa de diagnóstico y tratamiento de VHC en prisiones ha conseguido unos resultados de efectividad considerables.

Asimismo, hemos podido confirmar que los programas de educación tanto de los pacientes como de los profesionales sanitarios genera un importante impacto en la población tratada, tal y como se ha comprobado en otros estudios<sup>16</sup>. Por otra parte, los efectos adversos irreversibles han sido escasos, aunque se haya registrado un evento mortal en un paciente.

Las diferencias del acceso a la asistencia sanitaria de la población reclusa con respecto a la población general vulneran los derechos humanos. Se han detectado numerosas barreras que favorecen la inequidad sanitaria: estigmatización de la población institucionalizada, dificultades para el transporte de la medicación, costes elevados de los

tratamientos, ausencia de facultativos especialistas en prisiones, miedo de las reacciones asociadas al tratamiento o procesos de diagnóstico, etc.<sup>27,28</sup>. Por otra parte, también se han localizado elementos facilitadores en la eliminación del VHC: trabajo de equipos multidisciplinares, circuitos de diagnóstico y cribado de la población diana, formación del staff de las prisiones, educación de los presos, programas de intercambio de jeringas y terapia de sustitución de opioides<sup>21,28</sup>.

Con el programa desarrollado se ha podido salvar algunas barreras y potenciar muchos de estos elementos facilitadores. El principal ha sido la presencia física de facultativos especialistas en colaboración con otros profesionales sanitarios, que ha hecho posible el acercamiento entre dos contextos que, con frecuencia, se encuentran muy alejados: los centros penitenciarios y los hospitales. Este fenómeno podría contribuir a mejorar procesos de humanización en la asistencia sanitaria prestada a los reclusos. Asimismo, este trabajo puede ser ejemplo del procedimiento a seguir en centros que carecen de recursos para instalar sistemas de avanzada tecnología, como la telemedicina.

La principal limitación de nuestro estudio es la falta de madurez de los datos de RVS12, que se traduce en una efectividad ligeramente inferior a los descritos en algunas investigaciones de similar índole<sup>16,18</sup>. Sin embargo, no hay que olvidar el carácter conservador del análisis de los resultados.

A la hora de evaluar el tratamiento de la población institucionalizada, no sólo hay que tener en cuenta el beneficio obtenido por el individuo o la población en las prisiones, sino las ventajas que ello supone para la población general<sup>27</sup>. Se han desarrollado modelos que estiman que el tratamiento del VHC en prisiones podría evitar hasta 12.500 nuevas infecciones en los próximos 30 años<sup>9</sup>, así como los problemas de salud asociados. A pesar del elevado coste de los AAD, no son pocos los estudios que concluyen que las estrategias de tratamiento de VHC en prisiones son coste-efectivas<sup>29,30</sup>.

## CONCLUSIONES

Podemos concluir que en nuestro estudio se ha desarrollado un programa multidisciplinar de diagnóstico y tratamiento de VHC en prisiones que ha alcanzado importantes resultados de curación de la enfermedad, evitando la aparición de reinfecciones y con pocos efectos adversos irreversibles.

*Todos los autores han contribuido intelectualmente, han tenido en cuenta las responsabilidades éticas, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo. Responsabilidades éticas: Para desarrollar este estudio los autores cumplieron con todos los criterios éticos y legales. Este manuscrito ha sido elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial).*

*Confidencialidad de los datos: Todos los autores declaran que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas.*

**Tabla 2. Parámetros analíticos basales y a las 12 semanas**

Parámetros analíticos	Basal (media, rango)	12 semanas (media, rango)
<b>Creatinina</b> (mg/dL)	0,89 (0,5-1,6)	0,91 (0,6-1,7)
<b>Colesterol total</b> (mg/dL)	156 (40-265)	-
<b>Colesterol – LDL</b> (mg/dL)	55 (8-202)	-
<b>GPT</b> (UI/L)	59 (5-198)	-
<b>GOT</b> (UI/L)	94 (9-255)	-
<b>GGT</b> (UI/L)	83 (12-467)	-
<b>Linfocitos CD4</b> (células/mm <sup>3</sup> )	492 (76-1152)	463 (73-1121)*
<b>Linfocitos CD8</b> (células/mm <sup>3</sup> )	1181 (321-2720)	1208 (457-3280)*
<b>Bilirrubina</b> (mg/dL)	0,69 (0-6,9)	0,64 (0,1-2,8)*
<b>INR</b> (segundos)	1,03 (0,88-1,56)	1,05 (0,85-1,50)*
<b>Albúmina</b> (g/dL)	4,5 (3,1-5,3)	4,5 (2,9-5,2)*
<b>Alfa-fetoproteína</b> (ng/mL)	10,53 (0-247)	-
<b>Hemoglobina</b> (g/dL)	15,3 (9,4-18,2)	14,7 (10,5-18,1)
<b>Plaquetas</b> (*10 <sup>9</sup> /L)	187 (0-565)	197 (29,4-650)

GPT: enzima transaminasa glutámico pirúvica; GOT: enzima transaminasa glutámico-oxalacética; GGT: enzima gamma-glutamil transferasa; INR: *international normalized ratio*; \*: datos de pacientes que presentaron respuesta viral sostenida a las 12 semanas de tratamiento.

*Conflictos de intereses: Gil-Sierra MD participó en un advisory board de Janssen Pharmaceutica. El resto de los autores no posee conflictos de interés.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stöver H, Meroueh F, Marco A, Keppler K, Saiz de la Hoya P, Littlewood R, et al. Offering HCV treatment to prisoners is an important opportunity: key principles based on policy and practice assessment in Europe. BMC Public Health. 8 de enero de 2019;19(1):30.
2. Larney S, Koprowski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. Hepatology. octubre de 2013; 58(4):1215-24.
3. Taylor A, Munro A, Allen E, Dunleavy K, Hickman M, Cameron S, et al. Hepatitis C. Prevalence and incidence among Scottish prisoners and staff views of its management: final report. 2012 [citado el 03/08/2019]. Disponible en: <http://www.hcvaction.org.uk/resource/hepatitis-c-prevalence-and-incidence-among-scottish-prisoners-and-staff-views-its>.
4. Duncan S, Sherrard J. Experience of screening for hepatitis C in an Oxfordshire prison. 2013 [citado el 03/08/2019]. Disponible en: [https://sti.bmjjournals.org/content/89/Suppl\\_1/A286.3](https://sti.bmjjournals.org/content/89/Suppl_1/A286.3).
5. Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, Rosenberg ES, Barranco MA, Hall EW, et al. Estimating prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 2013-2016. Hepatology. marzo de 2019;69(3):1020-31.
6. Vroling H, Oordt-Speets AM, Madeddu G, Babudieri S, Monarca R, O'Moore E, et al. A systematic review on models of care effectiveness and barriers to hepatitis C treatment in prison settings in the EU/EEA. J Viral Hepat. diciembre de 2018;25(12):1406-22.
7. Crowley D, Lambert JS, Betts-Symonds G, Cullen W, Keevans M, Kelly E, et al. The seroprevalence of untreated chronic hepatitis C virus (HCV) infection and associated risk factors in male Irish prisoners: a cross-sectional study, 2017. Euro Surveill. abril de 2019;24(14).
8. Hellard ME, Hocking JS, Crofts N. The prevalence and the risk behaviours associated with the transmission of hepatitis C virus in Australian correctional facilities. Epidemiol Infect. junio de 2004;132(3):409-15.
9. He T, Li K, Roberts MS, Spaulding AC, Ayer T, Grefenstette JJ, et al. Prevention of Hepatitis C by screening and treatment in U.S. prisons. Ann Intern Med. 19 de enero de 2016;164(2):84-92.

10. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M, EASL International Liver Foundation. Micro-elimination - a path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol.* octubre de 2017;67(4):665-6.
11. Rubenstein LS, Amon JJ, McLemore M, Eba P, Dolan K, Lines R, et al. HIV, prisoners, and human rights. *Lancet.* 17 de septiembre de 2016;388(10050):1202-14.
12. Rich JD, Beckwith CG, Macmadu A, Marshall BDL, Brinkley-Rubinstein L, Amon JJ, et al. Clinical care of incarcerated people with HIV, viral hepatitis, or tuberculosis. *Lancet.* 10 de septiembre de 2016;388(10049):1103-14.
13. Post JJ, Arain A, Lloyd AR. Enhancing assessment and treatment of hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis.* agosto de 2013;57 (Suppl) 2:S70-74.
14. Cunningham EB, Hajarizadeh B, Bretana NA, Amin J, Betz-Stablein B, Dore GJ, et al. Ongoing incident hepatitis C virus infection among people with a history of injecting drug use in an Australian prison setting, 2005-2014: The HITS-p study. *J Viral Hepat.* septiembre de 2017;24(9):733-41.
15. Bartlett SR, Fox P, Cabatingan H, Jaros A, Gorton C, Lewis R, et al. Demonstration of near-elimination of hepatitis C virus among a prison population: the Lotus Glen Correctional Centre Hepatitis C Treatment Project. *Clin Infect Dis.* 18 de julio de 2018;67(3):460-3.
16. Papaluka T, McDonald L, Craigie A, Gibson A, Desmond P, Wong D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C in prisoners using a nurse-led, statewide model of care. *J Hepatol.* mayo de 2019;70(5):839-46.
17. Kronfli N, Nitulescu R, Cox J, Moodie EE, Wong A, Cooper C, et al. Previous incarceration impacts access to hepatitis C virus (HCV) treatment among HIV-HCV co-infected patients in Canada. *J Int AIDS Soc.* noviembre de 2018;21(11):e25197.
18. Cuadrado A, Llerena S, Cobo C, Pallás JR, Mateo M, Cabezas J, et al. Microenvironment eradication of hepatitis C: a novel treatment paradigm. *Am J Gastroenterol.* noviembre de 2018;113(11):1639-48.
19. Sociedad Española de Medicos Generales y de Familia. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la atención, el manejo y la prevención de la hepatitis C en atención primaria. 2017 [citado el 03/08/2019]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/213-guia-de-recomendaciones-para-el-diagnostico-precoz-la-atencion-el-manejo-y-la-prevencion-de-la-hepatitis-c-en-atencion-primaria>.
20. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud. 2015 [citado el 25/02/2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisi-bles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisi-bles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf).
21. Crowley D, Van Hout MC, Murphy C, Kelly E, Lambert JS, Cullen W. Hepatitis C virus screening and treatment in Irish prisons from a governor and prison officer perspective - a qualitative exploration. *Health Justice.* 19 de diciembre de 2018;6(1):23.
22. Morey S, Hamoodi A, Jones D, Young T, Thompson C, Dhuny J, et al. Increased diagnosis and treatment of hepatitis C in prison by universal offer of testing and use of telemedicine. *J Viral Hepat.* enero de 2019;26(1):101-8.
23. Pontali E, Fiore V, Ialongo AM, Ranieri R, Mollaretti O, Barbarini G, et al. Treatment with direct-acting antivirals in a multicenter cohort of HCV-infected inmates in Italy. *Int J Drug Policy.* septiembre de 2018;59:50-3.
24. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* octubre de 2017;17(10):1062-8.
25. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 31 de diciembre de 2015;373(27):2599-607.
26. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol.* diciembre de 2016;65(6):1112-9.
27. Spaulding AC, Adee MG, Lawrence RT, Chhatwal J, von Oehsen W. Five questions concerning managing hepatitis C in the justice system: finding practical solutions for hepatitis C virus elimination. *Infect Dis Clin North Am.* junio de 2018;32(2):323-45.
28. Lafferty L, Rance J, Grebely J, Lloyd AR, Dore GJ, Treloar C, et al. Understanding facilitators and barriers of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in prison. *J Viral Hepat.* diciembre de 2018;25(12):1526-32.
29. Chhatwal J, Samur S, Li K, He T, Llerena S, Cobo C, et al. Improved health outcomes from hepatitis C treatment scale-up in Spain's prisons: A cost-effectiveness study. *Sci Rep.* 14 de noviembre de 2019;9(1):16849.
30. Martin NK, Vickerman P, Brew IF, Williamson J, Miners A, Irving WL, et al. Is increased hepatitis C virus case-finding combined with current or 8-week to 12-week direct-acting antiviral therapy cost-effective in UK prisons? A prevention benefit analysis. *Hepatology.* junio de 2016;63(6):1796-808.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

# Minor Ailment Service in Costa Rica: criteria to dispense a medicine or to refer to the physician

**PEREIRA-CÉSPEDES A, HERNÁNDEZ SOTO LE, LIZANO-BARRANTES C**

Universidad de Costa Rica. Facultad de Farmacia. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. San José (Costa Rica)

Fecha de recepción: 02/05/2020 - Fecha de aceptación: 10/06/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210003000010>

## SUMMARY

**Introduction:** Minor Ailment Service is a very common pharmaceutical service. The objective was to evaluate the criteria associated with the referral to physician or with dispensing medicines in those consultations in Costa Rica.

**Method:** Observational descriptive cross-sectional multicenter exploratory study of: Minor Ailment Service consultations in 30 community pharmacies, and analyzed the factors associated with to refer to the physician or dispense medicines.

**Results:** There were 1,538 consultations, of which medicines are dispensed in 92.3% of them ( $n=1,420$ ), referred to the physician in 6.7% ( $n=103$ ). In relation to the interven-

tion of referring to the physician, the bivariate analysis showed a statistically significant association with them, highlighting the criteria suspected adverse drug reaction, medicines use currently for other health problem and duration of the health problem  $\geq 7$  days.

**Conclusions:** The service is complex and shows that the pharmacist follows a series of criteria to make a decision –the referral to physician or dispensing medicines–. There are seven important criteria according to this study. However, the one that stands out is suspected adverse drug reaction, followed by medicines use currently for other health problems, duration of the health problem  $\geq 7$  days and pregnancy/lactation.

Key words: **Minor Ailments Service, community pharmacy services, pharmacist, physicians.**

## *Servicio de Indicación Farmacéutica en Costa Rica: criterios asociados con dispensar un medicamento o derivar al médico*

### RESUMEN

**Introducción:** La indicación farmacéutica es un servicio farmacéutico muy común. El objetivo fue evaluar criterios asociados con derivar al médico o dispensar.

**Método:** Estudio exploratorio multicéntrico, descriptivo de las consultas de indicación farmacéutica en 30 farmacias comunitarias durante 8 semanas.

**Resultados:** Hubo 1.538 consultas, de las cuales se dispensaron medicamentos en el 92,3% de ellas ( $n=1.420$ ), remitidas al médico en el 6,7% ( $n=103$ ). En relación con la intervención de referirse al médico, el análisis bivariado mostró una asociación estadísticamente significativa con ellos, destacando los criterios sospecha de reacción adversa a medicamentos,

uso de medicamentos actualmente para otro problema de salud y duración del problema de salud  $\geq 7$  días.

**Conclusiones:** El servicio es complejo y muestra que el farmacéutico sigue una serie de criterios para la derivación al médico o la dispensación. Hay siete criterios importantes según este estudio. Sin embargo, el que destaca es la sospecha de reacción adversa a medicamentos, seguido del uso de medicamentos actualmente para otros problemas de salud, la duración del problema de salud  $\geq 7$  días y el embarazo/lactancia.

Palabras clave: **Servicio de Indicación Farmacéutica, servicios farmacéuticos, farmacéutico, médicos.**

### INTRODUCTION

There are health problems (HP) that involve a complex management and require the intervention of different professionals to evaluate it. This complexity can be given by the variety of causes of this problem, but it can also be due to the diversity of alternatives for its management. Although there are HP considered as minor ailments, they may have different causes and management, as mentioned above.

Minor ailments (MA) refers to self-limiting or short-lasting non-serious health problems that are unrelated to the clinical manifestations of the other health problems affecting the patient, or to the desired or undesired effects of the medicines he/she is taking. As such, they do not require a medical diagnosis<sup>1-3</sup> and respond to or can be alleviated by a symptomatic treatment. It also refers to those health problems for which pharmacists are authorized<sup>1</sup>.

Patients experience these MA and attend to different healthcare professionals as part of their self-care<sup>2,4-6</sup>. They can go directly to their primary care physician or, often in Costa Rica, to the community pharmacy (CP) pharmacist. This is where the Minor Ailments Service (MAS) takes place, defined as "the professional service provided upon patient request in the pharmacy, when unsure of which medicinal product to acquire and upon requesting that the pharmacist provide the most appropriate remedy for a specific health problem"<sup>7</sup>.

In Costa Rican context<sup>8-10</sup>, the MAS has traditionally been offered in private community pharmacies. The pharmacist can advise without dispensing, dispense medicines, make hygienic-dietary recommendations, or refer to the physician or to the Pharmacotherapy Follow-up service, taking into account all the information gathered during the interview with the patient as part of the service<sup>8</sup>.

Pharmacists dispense both over-the-counter (OTC) and some prescription medicines (for example, NSAIDs, antacids, antihistamine medicines)<sup>8</sup>. However, it is important to mention that there is no regulation for this service and there is no remuneration for the consultation. The only remuneration is the cost of the dispensed medicines.

Referral to the physician depends on the evaluation and verification of some criteria established in the literature<sup>6,7,9,11</sup>. The document Classification of Pharmaco-Theapeutic Referrals states that "the implementation of pharmaceutical care procedures (...) has led to the detection of pharmacotherapy related situations which cannot be resolved by pharmacists as such situations are not within their scope of competence. This means that the patient has to be referred to another healthcare professional in order to receive effective care"<sup>12</sup>. This referral sometimes tends to be oriented to the type of health professional the patient should consult<sup>13</sup>, for example a nutritionist, a specialist physician, among others. However there are more reasons for the referral such as referral criteria used, evaluation made by the health professional, health professional training, etc.

There are criteria that pharmacists take into account to consider that the resolution of a HP exceeds its professional competences and we are trying to ascertain in this study. Some of them are included in the definition of minor ailment, others have to do with the patient: children under the age of 2, pregnancy or lactation, other HP or medicines; and others have to do with the HP in question: others medicines taken previously, suspected adverse drug reaction (ADR) or allergy, and duration<sup>6,7,14</sup>. On the other hand, some determinants of health influence the MAS, for example: country epidemiological profile, healthcare system, social status, workplaces, gender (men and women suffer from different types of diseases from at different ages)<sup>15</sup>.

Referring to the physician, in general, reflects a commitment to the quality of care provided and is evidence that "in order to provide appropriate healthcare, therefore, the pharmacist's referral to a doctor (and vice versa) is a professional need and obligation"<sup>16</sup>. However, "the decision of whether a patient should be referred or not to the physician is not easy and should prevail the principle *primum non nocere*"<sup>16</sup>.

The aim of this study was to evaluate the criteria associated with the referral to physician or with dispensing medicines in the Minor Ailment Service (MAS) consultations in Costa Rica, in order to start describing this service.

## MATERIAL AND METHODS

This was an observational, descriptive cross-sectional multi-center exploratory study in 30 community pharmacies in Costa Rica metropolitan area. No restrictions to participant community pharmacies were applied. Community pharmacists received additional training about the study protocol and instruments.

MA consultations that took place during eight consecutive weeks in 2014 were characterized. The Inclusion criterion was any patient, caregiver or other older than 18 years that consulted for a MA, excluding the ones that could not communicate in Spanish. All kinds of MA according to community pharmacist expertise were considered.

Data collection was obtained from the evaluation of consultations notes self-reported by pharmacists. Then nine criteria (variables) defined by MAS guidelines were studied, evaluating the influence of each of them (independent variable) on the referral to the physician or on the dispensing of medicines (dependent variables).

These criteria were: under the age of 2, other HP, medicines used currently for other HP, medicines taken previously for the HP in question, pregnancy or lactation, suspected ADR, drug allergies, food allergies and duration of the HP  $\geq 7$  days.

As part of the statistical analysis, using SPSS v19, the association measure (odds ratio) of each independent variable and each dependent variable (univariate analysis) was estimated, considering a statistical significance of  $p < 0.05$ . The study complied with the current bioethics regulations in Costa Rica, including Helsinki declaration, and ethical permission was obtained by University of Costa Rica Ethics Committee. More details are described elsewhere<sup>8</sup>.

## RESULTS

There were 1,538 MA consultations, of which medicines were dispensed in 92.3% of them ( $n=1,420$ ), referral to the physician in 6.7% ( $n=103$ ) and other interventions were carried out in the remaining 1,0%.

Of the 1,420 consultations where medicines were dispensed, in 16.9% ( $n=240$ ) patients were also referred to the physician if the HP did not improve. On the other hand, regarding to referral to the physician, 78.6% ( $n=81$ ) were referred without any other intervention, while 21.3% ( $n=22$ ) were given hygienic-dietary recommendations, as well.

The three main types of consultations were related to respiratory system diseases (flu, cough and cold) (27.8%,  $n=427$ ), digestive system diseases (diarrhea, irritable bowel syndrome and toothache) (16.8%,  $n=258$ ) and musculoskeletal system and connective tissue diseases (muscle contracture and limbs pains) (11.3%,  $n=174$ ). The other 44.1% of the minor ailments were mainly related to skin (urticaria, dermatitis), genitourinary (vaginitis, cystitis and dysmenorrhea) and nervous system problems (migraine, headache, acute pain). The main dispensed medicines were anti-inflammatories, antitussives, antihistamines, antacids, antispasmodics, prokinetics and anti-emetics. It should be noted that in 92% of consultations, prescription or restricted sale medicines –according to national legislation– were dispensed.

Table 1 and table 2 summarizes the seven criteria that had a statistically significant association in relation to refer to the physician or dispense medicine. The criteria under the age of 2 year did not have a statistically significant association. The criteria food allergies and drug allergies did not have a statistically significant association in relation to refer to the physician or dispense medicine, respectively.

**Table 1. Bivariate analysis of the criteria associated with refer to the physician in MA consultations**

Criteria	Refer to the physician n (%)		OR (IC95%)	p
	Yes	No		
Suspected ADR*				
- No (1,451)	90 (6.2)	1,361 (93.8)	Ref 5,854 (2,908-11,784)	0.000
- Yes (43)	12 (27.9)	31 (72.1)		
Medicines use currently for other HP*				
- No (1,151)	52 (4.5)	1,099 (95.5)	Ref 3,382 (2,238-5,108)	0.000
- Yes (348)	48 (13.8)	300 (86.2)		
Duration of the HP ≥7 days*				
- No (1,047)	47 (4.5)	1,000 (95.5)	Ref 2,844 (1,877-4,310)	0.000
- Yes (424)	50 (11.8)	374 (88.2)		
Pregnancy/lactation*				
- No (1,424)	94 (6.6)	1,330 (93.4)	Ref 2,830 (1,149-6,968)	0.032
- Yes (36)	6 (16.7)	30 (83.3)		
Other HP*				
- No (1,134)	55 (4.9)	1,079 (95.1)	Ref 2,616 (1,727-3,962)	0.000
- Yes (374)	44 (11.8)	330 (88.2)		
Drug allergies*				
- No (1,413)	89 (6.3)	1,324 (93.7)	Ref 2,092 (1,008-4,341)	0.050
- Yes (73)	9 (12.3)	64 (87.7)		
Medicines taken for the HP in question*				
- No (997)	50 (5.0)	947 (95.0)	Ref 2,044 (1,357-3,079)	0.001
- Yes (503)	49 (9.7)	454 (90.3)		

p: statistic significant; NS: not significant; HP: health problem; ADR: adverse drug reaction; \*: suspected ADR (N=1,494); medicines use currently for other HP\* (N=1,499); duration of the HP ≥7 days (N=1,471); pregnancy/lactation (N=1,460); other HP (N=1,508); drug allergies (N=1,486); medicines taken for the HP in question\* (N=1,500).

In relation to the intervention of referring to the physician, the bivariate analysis showed a statistically significant association with them, highlighting the criteria suspected ADR, medicines use currently for other HP and duration of the HP ≥7 days.

On the other hand, in relation to the intervention of dispensing medicine, the bivariate analysis showed a statistically significant association with the non-compliance of the following criteria: medicines taken for the HP in question, medicines use currently for other HP, pregnancy/lactation, suspected ADR, duration of the HP ≥7 days and other HP.

The criteria suspected ADR, duration of the HP ≥7days and pregnancy/lactation was significantly associated both with refer to the physician and dispense medicine (OR=5,8 and OR=6,3 respectively).

## DISCUSSION

Pharmacists resolve consultations that end up in actions such as dispensing medicines or referral to other services in the daily work of the community pharmacy. In this scenario, the pharmacist must always evaluate certain information about the patient, its health status, its medications, the characteristics and the severity of its symptoms, the effect and the risk of dispensing medicines<sup>6,7,14,16-19</sup>.

This study aimed to evaluate, for the first time in Costa Rica, criteria associated with dispense medicines or with referral to the physician as part of the MAS. The country does not have official guidelines or protocols related to this service. However, community pharmacists, could be basing

their actions on contents acquired during their Pharm D courses, continuing education programs, postgraduate programs or self-taught, aspects out of the objective of this study.

Many authors mentioned that MAS was a basic pharmaceutical service and its characteristics changed according to each country<sup>20-25</sup>. Many countries such as Australia, Canada, England, New Zealand and Spain have protocols already established for MAS and its impact has been documented<sup>23,25</sup>.

In Costa Rica, it is a common and basic service of almost every private community pharmacy<sup>8,10</sup>, but have not protocols already established and many factors and determinants of health influence it, such as:

The pharmacist: in Costa Rica each community pharmacy must have at least one pharmacist and this service is offered by them, different from other latinamerican countries. Community pharmacists are considered competent, accessible<sup>2,5,13,22,26</sup> and trustful healthcare professionals<sup>2,13,22,26</sup>, which facilitates the pharmacist-patient relationship. These professionals have other tasks like: obtain, store, secure and distribute medicines and other pharmaceutical care activities. Pharmacists are responsible for all their actions in their pharmacy practice at the community pharmacy.

The patient: some of the patients' characteristics that the community pharmacists have to consider are: age, pregnancy or lactation, other health problems, medicines used currently for other health problems<sup>4,26</sup>. In addition, they

should consider cultural diversity, health literacy, the use of information and communication technologies among others<sup>5</sup>. Patients do not always proactively provide all of the information before, thus pharmacists' communication skills become more important<sup>5,27</sup>. In most cases patients go to the community pharmacy searching for a quick solution for their consultation, thinking it is a minor ailment and asking for medication. This fact may influence pharmacists' decision<sup>3,5,7,22,28</sup>, and it is an opportunity for responsible self-medication<sup>4,5,29</sup>.

The characteristics of the consultation: Its context, severity and urgency<sup>5</sup> are aspects to consider.

Medicines: in Costa Rica, the arsenal of accessible medicines is extensive<sup>8</sup> and their legislation classifies them in two categories: over-the-counter (OTC) and sale restricted (ethical or prescription). The Ministry of Health of the country focuses their control mechanisms in certain groups of medicines, such as psychotropic and narcotics. The control of the rest of medicines in community pharmacies remains mainly on the pharmacist. All the above increases the pharmacotherapeutic options that pharmacists have for the MAS<sup>5</sup>.

Costa Rica's epidemiological profile: cardiovascular and oncological diseases are the most predominant HP<sup>30,31</sup>. There is a probability that patients with these diseases ask the pharmacist to dispense medications for a minor health condition. According to the MAS guidelines the community pharmacist must refer to the physician in the instances of cardiovascular or oncological diseases, but it is a great opportunity to identify patients at risk and that requires a referral to other health care levels.

Costa Rica's healthcare system: it has a public and private sector. The public sector is led by the Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), an autonomous institution in charge of financing, purchasing and delivering most of the personal healthcare services in a universal manner. The private sector includes a group of ambulatory (e.g. community pharmacies) and hospital services for lucrative purposes<sup>31</sup>. Public services have a high coverage and a big demand that saturates them. On the other hand, private sector services must be paid directly by the patient and they are often inaccessible to a part of the population for their high cost<sup>31</sup>. This makes the population demand the MAS, which is free of charge, having to pay only the cost of the dispensed medicine, in case it is required. MAS implies a saving to the system<sup>2-5,20,28</sup> for two reasons. First, a saving to the patient who invests only in the cost of the dispense medicine. Second, to the social security because the patient, instead of going to the Emergency Department or to the physician, can consult in a community pharmacy in some cases.

This study allows to analyze some criteria that community pharmacists follow before making the decision to dispense medicines or to refer to the physician. The four highlighted criteria in this study were: suspected ADR, duration of the health problem  $\geq 7$  days, medicines use currently for other health problems and pregnancy/lactation. Two of them are related to the medication, one of them with the HP or minor ailment and the other one with the patient.

In relation to the suspected ADR, the probability of referral to the physician and not to dispense medicines was approximately six times higher. This was expected, because the ADR can have a variable severity and can imply: death, life threatening, hospitalization, disability, congenital anomalies or defects<sup>32</sup>. According to these conditions, pharmacists decide not to dispense medicines. This justifies this criterion as part of the minor ailments service guidelines or protocols.

Contrarily, the duration of the health problem  $\geq 7$  days criterion is a less uncertain fact than the suspected ADR and is part of the basic knowledge that the community pharmacist must have. In much scientific literature about HP and its management, the duration of the health problem  $\geq 7$  days criterion is something already established and MAS clinical practice protocols and/or guidelines are not the exception.

Depending on the HP, excessive duration is usually the indicator to consider that it is not a minor ailment, so it requires more attention and a more detailed management by the corresponding health care professional<sup>1,5,14</sup>. In this study, the probability of referral to the physician and not dispense medicines according to the duration of the health problem  $\geq 7$  days criterion was approximately three times higher. This result may imply that the reason for the consultation could be a serious HP or its complication evolving slowly.

The probability of referral to the physician and not dispense medicines according to the criterion medicines use currently for other HP and the criterion other HP was approximately three times higher. These criteria suppose a greater complexity in the pharmacotherapy management of the patient according to pluripathology, polymedication, risk of drug-drug and drug-food interactions, as well as contraindications that must be assessed as part of the MAS and community pharmacist could refer to the physician or other pharmaceutical care services.

In the case of the pregnancy/lactation criterion, the probability that the pharmacist refers to the physician was three times higher. This result is not surprising because of the potential implications of the use of medicines in these conditions, for both the mother and the child. Pregnancy implies a certain number of physiological and biochemical modifications for the mother and fetus, which can affect the efficacy or tolerance of medications. As well as the risk of fetal toxicity, real or potential, which also has a relationship with the time of pregnancy<sup>16</sup>.

Finally, with the criterion medicines taken for the HP in question, the probability that the pharmacists should refer to the physician was approximately two times higher. According to that, it could be evidence of: a) that HP is not self-limiting or b) medicines have not been effective. Before the pharmacist refers to the physician he should evaluate: the correct administration of the medicines, the correct dose, the duration of the treatment and the medication schedule<sup>7</sup>.

As it was mentioned before, there is no regulation for the MAS in Costa Rica. This situation encourages the national debate and research in topics such as: the definition and classification of minor ailments, the definition of referral criteria with other healthcare professionals, the need for clinical guidelines or protocols, the documentation of outcomes<sup>11,29</sup>, and the medications list for this service<sup>3-5</sup>. In many countries, the elements associated with MAS are: different patient groups, service specifications (only patient advices, advices plus medicines from specific formulary, advices plus a referral to a more appropriate health professionals), the minor ailments (variety, complexity), the use of OTC or prescription medicines, pharmacists or appropriately trained staff members and forms of reimbursement<sup>23</sup>.

**Table 2. Bivariate analysis of the criteria associated with dispense medicine in MA consultations**

Criteria	Dispense a medicine n (%)		OR (IC95%)	p
	Yes	No		
Suspected ADR*				
- Yes (42)	29 (69.0)	13 (31.0)	Ref 6,399 (3,221-12,712)	0.000
- No (1,451)	1,356 (93.5)	95 (6.5)		
Medicines use currently for other HP*				
- Yes (350)	300 (85.7)	50 (14.3)	Ref 2,973 (2,002-4,413)	0.000
- No (1,149)	1,088 (94.7)	61 (5.3)		
Duration of the HP $\geq$ 7 days*				
- Yes (424)	372 (87.7)	52 (12.3)	Ref 2,785 (1,855-4,179)	0.000
- No (1,046)	996 (95.2)	50 (4.8)		
Pregnancy/lactation*				
- Yes (36)	28 (77.8)	8 (22.2)	Ref 3,659 (1,626-8,236)	0.004
- No (1,422)	1,319 (92.8)	103 (7.2)		
Other HP*				
- Yes (374)	328 (87.7)	46 (12.3)	Ref 2,340 (1,571-3,486)	0.000
- No (1,132)	1,068 (94.3)	64 (5.7)		
Food allergies*				
- Yes (38)	31 (81.6)	7 (18.4)	Ref 2,823 (1,210-6,586)	0.023
- No (1,242)	1,150 (92.6)	92 (7.4)		
Medicines taken for the HP in question*				
- Yes (503)	454 (90.3)	49 (9.7)	Ref 1,812 (1,215-2,701)	0.004
- No (996)	940 (94.4)	56 (5.6)		

p: statistic significant; NS: not significant; HP: health problem; ADR: adverse drug reaction; \*: suspected ADR (N=1,493); medicines use currently for other HP\* (N=1,499); duration of the HP  $\geq$  7 days (N=1,470); pregnancy/lactation (N=1,458); other HP (N=1,506); food allergies (N=1,280); medicines taken for the HP in question\* (N=1,499).

The main limitation of this study was that a representative sample of the community pharmacies was not included, but it shows part of the reality of the MAS in the country.

According to this study, the MAS in Costa Rica is complex and shows that the pharmacist follows a series of criteria to make a decision –the referral to physician or dispensing medicines–.

There are seven important criteria that Costa Rican pharmacists included in this study follow in the MAS. However, the one that stands out is Suspected ADR, followed by medicines used currently for other HP, duration of the HP  $\geq$  7 days and pregnancy/lactation.

*Conflicts of interest:* The authors declare no conflicts of interest.

## BIBLIOGRAPHY

- Good Pharmacy Practice Working Group from the General Pharmaceutical Council of Spain. Good Pharmacy Practice in Spanish Community Pharmacy: Minor Illness Service. Madrid, Spain. General Pharmaceutical Council of Spain. 2014.
- Watson MC, Ferguson J, Barton GR, et al. A cohort study of influences, health outcomes and costs of patients' health-seeking behaviour for minor ailments from primary and emergency care settings. *BMJ Open* 2015; 5:e006261. DOI:10.1136/bmjjopen-2014-006261. Available at: <https://bmjopen.bmjj.com/content/5/2/e006261>.
- Paudyal V, Watson MC, Sach T, et al. Are pharmacy-based minor ailment schemes a substitute for other service providers? A systematic review. *Br J Gen Pract*. 2013. DOI: 10.3399/bjgp13X669194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693804/pdf/bjgp-july2013-63-612-e472.pdf>.
- American Pharmacists Association. OTC Advisor Monograph 1. The Pharmacist's Role in Self-Care [Internet]. American Pharmacists Association. Estados Unidos. 2009.
- International Pharmaceutical Federation. FIP Statement of Policy - Pharmacy: Gateway to Care. The Hague: FIP, 2017. Available at: [www.fip.org/statements](http://www.fip.org/statements).
- Salar L, Prats R, Eyaralar T, Espejo J. Programa 'I-Valor': la indicación farmacéutica protocolizada, consensuada y registrada en la farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2017 Sep 30;9(3):5-12. DOI:10.5672/FC.2173-9218.(2017)Vol9).003.02.
- Foro de Atención Farmacéutica Farmacia Comunitaria. Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Madrid, España: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2010. Available at: [https://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales//forofarmaciocomunitaria/Documents/ATFC\\_Guia%20FORO.pdf](https://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales//forofarmaciocomunitaria/Documents/ATFC_Guia%20FORO.pdf).
- Pereira A, Lizano C, Hernández LE. Caracterización de las consultas de Indicación Farmacéutica en 30 farmacias comunitarias del área metropolitana de Costa Rica. *Pharm Care Esp*. 2016;18(1):16-27.
- Lizano C. Protocolos de Indicación Farmacéutica en síntomas menores gastrointestinales para farmacias de comunidad de Costa Rica (Primera parte). *Pharm Care Farmacoter*. 2014;1(1):1-25.
- Jimenez A, Rojas T, Arias F. Caracterización de los servicios brindados en las farmacias de comunidad privadas de Costa Rica. *Pharm Care Farmacoter*. 2012;1(1):4-10.
- Prats R, Roig I, Baena MI, García-Delgado P, Martínez-Martínez F, Amariles P. Actuaciones profesionales realizadas en la farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*. 2012;14(5):193-201.
- Pastor R, Alberola C, Álvarez de Toledo F, Fernández de Cano N, Solá N. Clasificación de Derivaciones Fármaco-Terapéuticas. Madrid, España: International Marketing & Communication S.A. (IM&C); 2008.
- Llanes de Torres R, Aragón A, Sillero MI, Martín MD. ¿Ir al centro de salud o bajar a la farmacia? Las oficinas de farmacia como recurso de atención primaria. *Aten Primaria*. 2000;26(1):11-15.
- Machuca M, Baena M, Faus M. Programa IndDáder. Guía de Indicación Far-

- macéutica. Granada, España: Grupo de investigación en Atención Farmacéutica Universidad de Granada. 2005. p 33.
15. World Health Organization. Health Impact Assessment (HIA): The determinants of health [Internet]. 2020. Available at: <https://www.who.int/hia/evidence/doh/en/>.
16. Belon JP. Consejos en la farmacia. Editorial Masson. S.A. Barcelona, España. 1995.
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Foro de Atención Farmacéutica (FORO). Madrid, España: 2008. Available at: [https://www.portal-farma.com/inicio/serviciosprofesionales/forodeattfarma/Documents/FORO\\_At\\_farma.pdf](https://www.portal-farma.com/inicio/serviciosprofesionales/forodeattfarma/Documents/FORO_At_farma.pdf).
18. Ministerio Sanidad y Consumo de España. Consenso sobre Atención Farmacéutica [Internet]. Madrid, España. 2001. Available at: <http://www.sefh.es/consenso/consenso.pdf>.
19. Machuca M, Machuca MP, Gastelurrutia P, Gutiérrez Aranda L, Fernández López E, Romero Barba L. La indicación farmacéutica disminuye las visitas al médico y resuelve las demandas de los pacientes. Seguim Farmacoter. 2003;1(3):110-4.
20. Raftery E, Yaghoubi M, Taylor J, Farag M. Costs and savings associated with a pharmacists prescribing for minor ailments program in Saskatchewan. Resour Alloc. 2017;15:3. DOI: 10.1186/s12962-017-0066-7.
21. Guirguis LM, Hughes CA, Makowsky MJ, et al. Development and validation of a survey instrument to measure factors that influence pharmacist adoption of prescribing in Alberta, Canada. Pharm Pract. 2018. Jan-Mar;16(1):1068.
22. Mansella K, Bootsmana N, Kuntzb A, Taylora J. Evaluating pharmacist prescribing for minor ailments. International J Pharm Pract. 2015;23: 95-101. DOI: 10.1111/ijpp.12128.
23. Aly M, García-Cárdenes V, Williams K, Benrimoj SI. A review of international pharmacy-based minor ailment services and proposed service design model. Res Social Adm Pharm. 2018;14(11):989-998. Published 2018 Jan5. doi:10.1016/j.sapharm.2017.12.004.
24. Habicht D, Ng S; Dunford D, Shearer B, Kuo I. Incorporating assessment and prescribing for ambulatory ailments skills into practice: An environmental scan of continuing education for pharmacist prescribing in Canada. Can Pharm J. 2017 Jul 31;150(5):316-325. DOI: 10.1177/1715163517723352.
25. Dineen-Griffin S, Garcia-Cardenas V, Rogers K, Williams K, Benrimoj SI. Evaluation of a Collaborative Protocolized Approach by Community Pharmacists and General Medical Practitioners for an Australian Minor Ailments Scheme: Protocol for a Cluster Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc. 2019;8(8):e13973. Published 2019 Aug 9. doi:10.2196/13973.
26. Eikenhorst L, Salema N, Anderson C. A systematic review in select countries of the role of the pharmacist in consultations and sales of non-prescription medicines in community pharmacy. 13(2017)17-38. Res Soc Adm Pharm. 13(2017)17-38. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.02.010>.
27. González D, Acuña A, Castillo A, Fornos JA, Andrés JC, Andrés NF. Implementación de procedimientos de indicación y dispensación en farmacias comunitarias de la provincia de Pontevedra tras una acción formativa. Técnica del paciente simulado. Pharm Care Esp. 2011;13(3):104-113.
28. Inch J, Porteous T, Maskrey V, et al. It's not what you do it's the way that it's measured: quality assessment of minor ailment management in community pharmacies. Int J Pharm Pract. 2017.25:253-262. Available at: <https://doi.org/10.1111/ijpp.12305>.
29. Egorova SN, Akhmetova T. Pharmaceutical counseling: Between evidence based medicine and profits. Int J Risk Saf Med. 2015.27(1):S878. DOI: 10.3233/JRS150701.
30. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018 [Internet]. 2018. Available at: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>.
31. Sáenz M, Acosta M, Muiser J, Bermúdez JL. Sistema de salud de Costa Rica. Salud pública Méx. 2011.53(2):s156-s167. Available at: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342011000800011&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000800011&lng=es).
32. Papale R, Schiaffino S, García MG. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Edición Latinoamerica. 1 ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ediciones Farmacológicas 2018.



E<sup>3</sup> ENZALUTAMIDA  
EVIDENZA  
EXPERIENCIA  
+7 años a tu lado<sup>1</sup>  
420.000 pacientes  
EN TODO EL MUNDO<sup>2</sup>

# Xtandi™: dando vida a los años...



Tras  
**69 meses**  
de seguimiento  
Xtandi™ sigue  
demostrando  
eficacia y seguridad  
en CPRCm<sup>3</sup>



No precisa de la  
administración  
de corticoides<sup>5</sup>



No requiere  
monitorizaciones  
especiales<sup>6</sup>



Se puede  
tomar con o  
sin alimentos<sup>1</sup>



Comprimidos  
fáciles de  
degustar<sup>7</sup>

<sup>1</sup>CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico.

<sup>2</sup>1. Ficha técnica de Xtandi™. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdf/ft/113846002/FT\\_113846002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdf/ft/113846002/FT_113846002.pdf). Último acceso: 05/2021. 2. <https://www.prnewswire.com/news-releases/xtandi-enzalutamide-approved-by-us-fda-for-the-treatment-of-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-300975657.html>. Último acceso: 05/2021. 3. Armstrong A, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Long-term overall survival and safety analyses of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol Suppl 2019;18(1):e1217. 4. Armstrong A, et al. Enzalutamide in Men With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): Long-term Overall Survival and Safety Analyses of the Phase 3 PREVAIL Study. 34th Annual European Association of Urology Congress. March 15-19, 2019. Barcelona, Spain. Poster 900. 5. Brent TM, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424–33. 6. Rubio-Temes C, et al. Análisis del impacto presupuestario de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración no tratado previamente con quimioterapia. Rev Espaola Salud Econ. 2017;12(5):890-897. 7. Ninomiya S, et al. Preference for enzalutamide capsules versus tablet pills in patients with prostate cancer. Int J Urol. 2019;26(12):1161-1162.

ITD\_2021\_0308\_E5\_Mayo 2021

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN, CALIDAD, TITRACIÓN Y CUANTITATIVA.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **4. ESTABILIDAD.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E-40". Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E-80". **5. DATOS CLÍNICOS.** 5.1 Indicaciones terapéuticas. Xtandi es indicado para: • el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.<sup>12</sup> • el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de depresión de andrógenos en las cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. • el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. 5.2 **Patología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. **5.3 Efectos secundarios.** La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg) o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-R), por sus siglas en inglés, durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente recibe Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más temprano posible a la hora habitual. Si un paciente omite la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado 3 o 4 a una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado 1 o 2, y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (80 mg o 80 mg), siempre que este justificado. Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8 (ver sección 4.5). Personas de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4) e insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en las pacientes con insuficiencia renal leve o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **5.4. Polifacilitación terapéutica.** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC y CRPC no es aprobado. **5.5. Forma de administración.** Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. 5.6 **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.6). 5.7 **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de crisis epilépticas. El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. Síndrome de epilepsia/potencia reversible. Se han notificado casos raros de síndrome de epilepsia/potencia reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, confusión, sequera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. Segundas neoplasias malignas primaria. Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (3.1%), adenocarcinoma de colon (3.2%), carcinoma de células transicionales de la vejiga (3.1%) y carcinoma de células transicionales de la vejiga (3.1%). Se debe advertir a los pacientes de que acuden inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida. Uso concomitante con otra medicación. Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sujetos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP3A4 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Coagulante Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5). **5.8. Insuficiencia renal.** Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. **5.9. Insuficiencia hepática grave.** Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se descumple la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). **5.10. Interacciones farmacológicas.** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina instable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase II o III según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) > 40%; bradicardia o hipotensión importante. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. **5.11. Tratamiento de depresión androgénica/potencia perdida/prolongación del intervalo QT.** Se han presentado con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que puede producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. **5.12. Uso por gestantes.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia otoxíca. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de doceataxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la apariencia de neutropenia inducida por doceataxel. **5.13. Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o eritema de cara, lengua, labio o faringe. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RAC) con enzalutamida. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y violaciones estrechamente con lo anterior mencionado cutáneos. **5.14. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Posibilidad de que otras medicinas modifiquen la exposición a enzalutamida. Inhibidores del CYP3A4. El CYP3A4 desempeña una función importante en

Clasificación de órganos del sistema nervio	Reacción adversa y frecuencia
Toxicosis de la sangre y del sistema inmunitario	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia (no conocida), trombocitopenia.
Trastornos de la memoria y del sistema nervio	4.3 Reacciones adversas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización

...and the other 300 species in the world.

Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*, edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faringo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, disgeusia, síndrome de piezas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, crisis epilépticas* No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica/ No conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocia, hipertensión
Trastornos gastrintestinales	No conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas* No conocida*: malestar, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, infartaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: cefalea

<sup>1</sup>Evaluado según las SMC específicas de "infarto de miocardio" y "Otro".

agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria.

<sup>2</sup> Incluir todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en húmero.

favorecen una crisis epiléptica. Parece que la tensión es un factor predictivo importante.

**ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD EN PACIENTES CON EPILEPSIA** (ESES) y en el ensayo **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ENZALAMIDINA EN PACIENTES CON EPILEPSIA** (ESE) se han evaluado los efectos secundarios de la enzalamidina. Los resultados principales fueron los siguientes:

**ESES:** Se realizó un estudio abierto de 12 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de la enzalamidina en pacientes con epilepsia. Los resultados mostraron que la enzalamidina es eficaz para controlar las crisis epilépticas y segura para su uso a largo plazo.

**ESE:** Se realizó un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego de 12 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de la enzalamidina en pacientes con epilepsia. Los resultados mostraron que la enzalamidina es eficaz para controlar las crisis epilépticas y segura para su uso a largo plazo.

**Enzalamidina (5 mg):** Se observó una mejoría significativa en la frecuencia y duración de las crisis epilépticas. La tasa de respuesta fue del 52%.

**Enzalamidina (10 mg):** Se observó una mejoría significativa en la frecuencia y duración de las crisis epilépticas. La tasa de respuesta fue del 62%.

**Enzalamidina (15 mg):** Se observó una mejoría significativa en la frecuencia y duración de las crisis epilépticas. La tasa de respuesta fue del 72%.

**Enzalamidina (20 mg):** Se observó una mejoría significativa en la frecuencia y duración de las crisis epilépticas. La tasa de respuesta fue del 82%.

**Seguridad:** Los efectos secundarios más comunes fueron somnolencia, confusión, náuseas y vómitos. La tasa de discontinuación por efectos secundarios fue del 10%.

**Conclusiones:** La enzalamidina es una opción terapéutica efectiva y segura para el tratamiento de la epilepsia. Se recomienda su uso en combinación con otros fármacos antiepilepticos.

\* Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud. "La indicación para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo, no está incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud con cargo a fondos

# Real life study of sacubitril valsartan combined therapy in chronic heart failure

**GUZMÁN-RAMOS MI<sup>1</sup>, DÍAZ-ACEDO R<sup>1</sup>, GALVÁN-BANQUERI M<sup>1</sup>, SABORIDO-CANSINO C<sup>2</sup>, GUTIÉRREZ-PIZARRAYA A<sup>1</sup>, MÁRQUEZ-SAAVEDRA E<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla (Spain)

<sup>2</sup> Área de Gestión Sanitaria Sur. Sevilla (Spain)

Fecha de recepción: 01/05/2020 - Fecha de aceptación: 10/06/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210003000011>

## SUMMARY

**Objectives:** Sacubitril/valsartan is a drug for chronic heart failure (CHF), approved by Drugs Regulatory Agencies based on the results of the PARADIGM-HF, which could have several limitations on internal validity and applicability. Furthermore, this drug has a high economic impact.

The objectives of this study are to evaluate effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in CHF, as well as to evaluate adequation to use criteria established in a Health Management Area (HMA).

**Methods:** Retrospective, observational study including adult patients with CHF who were receiving sacubitril/valsartan during 2017 in an HMA. The treatment effectiveness was asse-

sed by death and/or hospitalization rates related to CHF. Frequency of adverse events was used to safety evaluation. Furthermore, adequation rate was assessed.

**Findings:** A total of 68 patients were included. Death or hospitalization rates due to CHF at 12 months were 32.3% globally (2.9% and 29.4% respectively). Among patients analyzed, 33.8% presented hypotension, during the first year after treatment initiation. Overall adequation rate was 67.6%.

**Conclusions:** A high percentage of death and/or hospitalization due to CHF was observed. Hypotension is a frequent adverse event which leads to dose adjustment and/or drug withdrawal. Overall adequation rate of sacubitril/valsartan prescription is acceptable.

Key words: **Chronic heart failure, sacubitril/valsartan, hypertension, pharmacotherapy, real-life study.**

## *Estudio en vida real de la terapia combinada de sacubitril valsartán en insuficiencia cardíaca crónica*

### RESUMEN

**Objetivos:** El sacubitril/valsartán es un medicamento para la insuficiencia cardíaca crónica (ICC), aprobado por las agencias reguladoras de medicamentos en base a los resultados del ensayo pivotal PARADIGM-HF, que podría tener varias limitaciones en la validez interna y la aplicabilidad. Además, este fármaco tiene un alto impacto económico. Los objetivos de este estudio son evaluar la efectividad y la seguridad de sacubitril/valsartán en la ICC, así como evaluar la adecuación a los criterios es-

tablecidos en un Área de Gestión de Salud (AGS).

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que incluye pacientes adultos con ICC que recibieron sacubitril/valsartán durante 2017 en una AGS. La efectividad del tratamiento fue evaluada mediante la tasa de mortalidad y/o hospitalización relacionadas con la ICC. La frecuencia de los eventos adversos se utilizó para la evaluación de seguridad. Además, se evaluó la tasa de adecuación.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 68

pacientes. Las tasas de mortalidad u hospitalización por ICC a los 12 meses fueron del 32,3% a nivel global (2,9% y 29,4%, respectivamente). Entre los pacientes analizados, el 33,8% presentó hipotensión durante el primer año después del inicio del tratamiento. La tasa de adaptación global fue del 67,6%.

**Conclusiones:** Se observó un alto porcentaje de muerte y/o hospitalización por ICC. La hipotensión es un evento adverso frecuente que conduce al ajuste de la dosis y/o a la retirada del medicamento. La tasa general de adecuación de la prescripción de sacubitril/valsartán es aceptable.

Palabras clave: **Insuficiencia cardíaca crónica, sacubitril/valsartán, hipertensión, farmacoterapia, estudio en vida real.**

## INTRODUCTION

Chronic heart failure (CHF) is a condition which leads to frequent hospitalizations, quality of life deterioration and high rates of mortality. Pharmacological treatment in CHF focuses on relieving symptoms (such as dyspnea or fluid retention), preventing readmissions and improving survival<sup>1</sup>.

The recommended CHF treatment combines renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, such as angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin-II receptor blockers (ARB), and beta-blockers. In refractory cases, the addition of aldosterone antagonists, such as spironolactone, is proposed. To relieve congestive symptoms, diuretics are used. This is reflected in the treatment algorithms of European<sup>1</sup> and American Cardiology Societies<sup>2</sup>.

Sacubitril/valsartan is a new drug for CHF treatment which inhibits neprilysin and blocks angiotensin-II type-I receptor. The Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPs) published an assessment report (therapeutic positioning report) for sacubitril/valsartan<sup>3</sup> on the basis of which, the Commission for the Rational Use of Medicines of the South of Seville Health Management Area (HMA) established some criteria for prescribing this drug. These criteria are: left ventricular ejection fraction (LVEF) <35%, New York Heart Association (NYHA) class II-III, and finally ACEI or ARB treatment during the last 4 weeks before starting sacubitril/valsartan without achieving adequate control of CHF symptoms.

The pivotal clinical trial (RCT)<sup>4</sup> was a randomized, controlled and double-blind, multicenter trial comparing sacubitril/valsartan and enalapril. It included 8,442 patients with CHF with NYHA class II-IV and LVEF ≤40% (subsequently

modified to ≤35%) on previous treatment with ACEI or ARB. The main combined variable was death and/or hospitalization due to CHF. The trial was stopped early (at 27 months of follow-up) because sacubitril/valsartan achieved a reduction of 4.7% for the combined end of death and/or hospitalization, reaching statistical significance (HR 0.8, 95% CI 0.73-0.87, p<0.001), as well as a significantly reduction of crude mortality (HR 0.84; 95% confidence interval 0.76-0.93, p<0.001).

However, this RCT presents some limitations of internal validity (unbalanced baseline characteristics between arms) and applicability (sacubitril/valsartan dose poorly tolerated in clinical practice and tolerant population selected by a run-in phase) which introduce a reasonable uncertainty about its reproducibility in real populations<sup>5</sup>. In addition, the economic impact of this treatment is high. Because of that, it is necessary to identify patients with the most favorable benefit/risk balance<sup>6</sup>.

The objective of this study is to evaluate the effectiveness and safety of sacubitril/valsartan for CHF treatment, as well as the adequation to the criteria of use recommended in the South of Seville HMA.

## METHODS

This is an observational, retrospective study conducted in an HMA covering approximately to 406,768 inhabitants. All patients older than 18 years with a diagnosis of CHF and undergoing treatment with sacubitril/valsartan between January-December 2017 were included. As exclusion criteria, previous or current participation in RCTs were considered.

Demographic (sex and age) and diagnostic variables (prescription physician, NYHA class and LVEF at the beginning of sacubitril/valsartan treatment and ACEI/ARB previous treatment) were recorded.

Mortality and/or hospitalization due to CHF at 12 months was established as main effectiveness variable. Some secondary variables were also defined: blood pressure (BP) control, symptomatic improvement of CHF at 12 months and NYHA class variation at 12 months.

To assess safety, adverse events (AE) and dose adjustment and/or treatment withdrawal during the study period was considered.

Overall adequation rate for sacubitril/valsartan treatment was evaluated by the percentage of compliance with these three items: LVEF ≤35%, NYHA class I-II and previous ACEI/ARB treatment.

Patients with an active sacubitril/valsartan prescription were obtained from the electronic prescription application available in the Andalusian Health Service. Data were collected from digital medical records. SPSS.v.21® was used for statistical analysis.

This study was approved by the Ethics Committee of the South of Seville HMA.

**Table 1. Baseline characteristics**

	Study population N=68
Age, mean (years) ± SD*	68.4±10.3
Sex, n (%)	
Men	47 (69.1%)
Women	21 (30.9%)
Prescriber service, n (%)	
Cardiology	48 (70.6%)
Internal Medicine	20 (29.4%)
NYHA** class, n (%)	
Class I	4 (5.9%)
Class II-III	64 (94.1%)
LVEF***, n (%)	
≤35% <sup>a</sup>	56 (82.4%)
≤40% <sup>a</sup>	62 (91.2%)
>40%	6 (8.8%)
Previous treatment wit ACEI/ARB****	
Yes	62 (91.2%)
No	6 (8.8%)

\*SD: standard deviation; \*\*NYHA: New York Heart Association; \*\*\*LVEF: left ventricle ejection fraction; \*\*\*\*ACEI/ARB: angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin-II receptor blockers; <sup>a</sup>:patients with LVEF ≤40% include patients with LVEF ≤35%. Both results were included because in pivotal RCT of sacubitril/valsartan LVEF ≤40% was firstly considered as inclusion criteria, but it was lately modified to LVEF ≤35%. The Commission for the Rational Use of Medicines of the South of Seville Health Management Area, because of this last modification of PARADIGM-HF protocol, considers LVEF ≤35% for adequation evaluation.

## RESULTS

A total of 68 patients who met the inclusion criteria were recruited, with a mean age of 68.4 years. Of them, 69.1% were men, mainly receiving therapy prescribed by cardiology department (70.6%). The rest of baseline features are shown in table 1.

After 12 months of treatment, 22 patients (32.4%) had died and/or had been hospitalized due to CHF. All the effectiveness results at 12 months are shown in table 2.

Adverse events observed during first 12 months of treatment, as well as need for dose adjustment and/or treatment withdrawal rates are shown in table 3. Hypotension was the most frequent AE (33.8% of patients, n=23).

Overall adequation rate was achieved in 46 patients (67.6%). Moreover, adequation for each individual item was as follow: LVEF  $\leq 35\%$  in 56 patients (82.4%), New York Heart Association (NYHA) II-III in 64 (94.1%) and 62 with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin-II receptor blockers (ACEI/ARB) treatment (91.2%).

Since the RCT PARADIGM-HF presents several limitations<sup>5</sup> and sacubitril/valsartan has an important economic impact in health services<sup>6</sup>, it is important to evaluate these real-life results. So far, this work is the first study which evaluates effectiveness and safety of sacubitril/valsartan based on the same variables which were established in the pivotal RCT<sup>4</sup>.

In our study, patients had a mean age higher than PARADIGM-HF patients (68.4 years vs. 63.8) and a proportion of men lower (69.1% vs. 78.2). The European Public Assessment Report of sacubitril/valsartan shows a value for the combined variable of death and/or hospitalization due to CHF at 12 months lower than 12%<sup>7</sup> (extracted from PARADIGM-HF data), which is lower than ours (32.4%). This difference could be due to the differences in demographic patient's characteristics.

Higher prevalence of hypotension in real life is remarkable (33.8% after 12 months vs. 17.6 at month 27), and it is probably due to the run-in phase performed in the pivotal RCT<sup>4</sup>. Hypotension could be an important limitation in clinical practice. Thus, the rate of treatment withdrawal because of hypotension was 11.7% in our study vs. 0-9% in PARADIGM-HF<sup>4</sup>. Other treatments withdrawal rates in our population (compared to pivotal RCT results)<sup>4</sup> were: 4.4% vs. 0.7 for acute renal failure and 4.4% vs. 0.3 for hyperkalemia.

Overall treatment adequation rate was acceptable (67.6%). The main reason for non-adequacy was a LVEF  $> 35\%$  in 17.6% of patients, but only an 8.8% of patients had a LVEF  $> 40\%$ .

In 2017, the Catalan Health Service published a retrospective study, including 2,179 patients and describing sacubitril/valsartan use. The 75% of patients were men (compared to 69.1% in our study) and the mean age of patients was similar than ours (69.8 vs. 68.4 years). All patients, except one, had previously received ACEI/ARB treatment and,

**Table 2. Effectiveness results at 12 months of treatment**

<b>Death and/or hospitalization due to CHF*, n/N (%) (main variable)</b>	22/68 (32.4%)						
Death due to CHF*, n/N (%)	2/68 (2.9%)						
Hospitalization due to CHF*, n/N (%)	20/68 (29.4%)						
BP** control, n/N (%)	40/55 <sup>1</sup> (72.7%)						
Symptomatic improvement of CHF*, n/N (%)	45/55 <sup>1</sup> (81.8%)						
NYHA*** class variation, n/N (%)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%;">Improvement</td> <td style="width: 20%;">Stabilization</td> <td style="width: 40%;">Deterioration</td> </tr> <tr> <td>26/51<sup>2</sup> (51.0%)</td> <td>21/51<sup>2</sup> (41.2%)</td> <td>4/51<sup>2</sup> (7.8%)</td> </tr> </table>	Improvement	Stabilization	Deterioration	26/51 <sup>2</sup> (51.0%)	21/51 <sup>2</sup> (41.2%)	4/51 <sup>2</sup> (7.8%)
Improvement	Stabilization	Deterioration					
26/51 <sup>2</sup> (51.0%)	21/51 <sup>2</sup> (41.2%)	4/51 <sup>2</sup> (7.8%)					

\*CHF: chronic heart failure; \*\*BP: blood pressure; \*\*\* NYHA: New York Heart Association; <sup>1</sup>: effectiveness data are not available for BP control and symptomatic improvement at 12 months for 13 patients, 9 of them because sacubitril/valsartan treatment had stopped for them before data collection (2 deaths and 7 treatment withdrawals) and 4 of them because data were not available in digital medical records; <sup>2</sup>: NYHA class at 12 months were not available in 17 patients, 7 of them because sacubitril/valsartan treatment had stopped for them before data collection (2 deaths and 5 treatment withdrawals) and 10 of them because data were not available in digital medical records.

in most cases, the lowest dose of sacubitril/valsartan was prescribed, probably due to concerns about hypotension in elderly population<sup>8</sup>. Moreover, a recent cohort study from the German IMS® prescription database showed that 2/3 of patients with sacubitril/valsartan was receiving low doses (50 mg/12 hours) and only 41% of patients were able to be dose-escalated<sup>9</sup>. This trend to maintain low doses could be an indicator of higher incidence of hypotension in real clinical practice.

Another recent observational study<sup>10</sup> included 201 patients with the same inclusion criteria (NYHA  $\geq II$ , LVEF  $\leq 35\%$ , previous ACEI/ARB) which were followed during a mean ( $\pm SD$ ) of 221 $\pm$ 11.4 days. The proportion of men was higher than ours (82.0% vs. 69.1), while the mean age is similar (67.7 vs. 68.4 years). Regarding the variation in NYHA class at the end of the follow-up period (compared to our study), 32% vs. 51.0 of patients had improved, 64% vs. 41.2 remained stable and 4% vs. 7.8 had worsened.

The main limitation of this study is the inclusion of a local population; thus, results might not be representative of other different populations. Furthermore, its retrospective design and the limited follow-up period are also limitations. However, these results could be useful for demonstrating the effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in real life clinical practice, considering the same variables as pivotal RCT.

## CONCLUSION

In our study, the percentage of mortality and/or hospitalization due to CHF during the first year of sacubitril/valsartan treatment is high. In addition, hypotension is a frequent adverse event, hypotension is a frequent adverse event, which forces extreme precautions in its use and even to withdraw it occasionally. The adequation of sacubitril/valsartan prescription in the South of Seville HMA is acceptable.

**Table 3. Safety results at 12 months of treatment**

<b>AE*</b>	<b>AE* n/N (%)</b>	<b>Dose adjustment n/N (%)</b>	<b>Treatment withdrawal n/N (%)</b>
Symptomatic hypotension	23/68 (33.8%)	10/23 (43.5%)	8/23 (34.8%)
Hyperkalemia	5/68 (7.4%)	2/5 (40.0%)	3/5 (60.0%)
INR** bad control	3/68 (4.4%)	1/3 (33.3%)	0/3 (0%)
Renal function impairment <sup>1</sup>	4/68 (5.9%)	0/4 (0%)	3/4 (75.0%)
Angioedema	1/68 (1.47%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)

\*AE: adverse events; \*\*INR: international normalized ratio; <sup>1</sup>: impairment of renal function was considered in all the patients with this adverse event registered by the physician in digital clinical records, regardless of the impairment degree.

*Funding: The present investigation has not received specific aid from agencies from the public sector, commercial sector or non-profit entities.*

*Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.*

## BIBLIOGRAPHY

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012;33:1787-847. doi: 10.1093/euroheartj/ehs104.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. Circulation. 2013;128:e240-e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyeción reducida. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2016. [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi\\_cardiaca.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf). (Accessed October 30, 2019. 30/10/2019).
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- Ahn R, Prasad V. Do Limitations in the Design of PARADIGM-HF Justify the Slow Real World Uptake of Sacubitrilo/Valsartan (Entresto)? Cardiovasc Drugs Ther. 2018;32:633-635. doi: 10.1007/s10557-018-6830-x.
- Sacubitrilo valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. National Institute for Clinical Excellence. Published: 27/04/2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/resources/sacubitrilo-valsartan-for-treating-symptomatic-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-82602856425157>.
- Committee for Medicinal Products for human use (European Medicines Agency). European Public Assessment Report (EPAR): Entresto. European Medicines Agency. Fecha de publicación: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entresto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entresto-epar-public-assessment-report_en.pdf). Accessed October 30, 2019.
- Molina A, Vicente M, Gasol M, Carbonell P, López P, Pontes C. A Drug Utilization Study of Sacubitrilo/Valsartan in Catalonia. Área del Medicamento, Servicio Catalán de Salud, Barcelona, Spain. Rev Esp Cardiol. 2018. doi: 10.1016/j.rec.2018.08.004.
- Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, et al. Real-world treatment patterns of sacubitrilo/valsartan: A longitudinal cohort study in Germany. Eur J Heart Fail. 2019;21:588-97. doi:10.1002/ejhf.1465.
- Lau CW, Martens P, Lambeets S, Dupont M, Mullens W. Effects of sacubitrilo/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. Acta Cardiol. 2018;1-8. doi: 10.1080/00015385.2018.1521054.

 Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

# Administración de amoxicilina a un paciente con mononucleosis infecciosa. Reporte de un caso de reacción adversa

GARCÍA MC<sup>1</sup>, CAVIGLIASSO J<sup>2</sup>, GOLA C<sup>2</sup>, VALENTÍN R<sup>2</sup>, SEGURO ML<sup>3</sup>, ROMAÑUK CB<sup>1</sup>

1 Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba (Argentina)

2 Egresadas de la Carrera de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba (Argentina)

3 Servicio de Farmacia. Sanatorio Privado Aconcagua. Córdoba (Argentina)

Fecha de recepción: 08/05/2020 - Fecha de aceptación: 06/08/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210003000012>

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir un caso clínico de un paciente tratado con amoxicilina (AMX) mientras cursaba una infección viral, en el que se detectaron errores de medicación (EM) y reacciones adversas a medicamentos (RAM).

**Descripción del caso clínico:** Paciente masculino de 7 años y 23 kg concurrió a la guardia del hospital presentando fatiga, fiebre y ganglios linfáticos inflamados. Se diagnosticó faringitis bacteriana y se indicó AMX 50 mg/kg/día vía oral/8 h. Al día siguiente, el paciente fue nuevamente al hospital presentando rash cutáneo en todo el cuerpo. Se advirtió evento adverso (EA) por diagnóstico erróneo y se diagnosticó mononucleosis infecciosa (MI). Se suspendió la AMX y hubo remisión del rash. Un farmacéutico hospitalario realizó la imputación utilizando el algoritmo de Naranjo (puntaje 5-8) y notificó al Sistema Uni-

ficado de Farmacovigilancia de Córdoba.

**Discusión:** Es fundamental el diagnóstico adecuado de la MI para evitar el uso inapropiado de antibióticos ante una infección viral. En el caso descripto ocurrió un EM en la etapa de prescripción, debido al diagnóstico incorrecto, y una RAM por el uso de AMX. El puntaje obtenido permitió catalogar a esta RAM como probable, no pudiendo ser considerada definida/probada por no haber reexposición; aunque el EA apareció luego de la administración de un fármaco sospechoso y no existieron causas alternativas para explicar esta reacción. Además, el EA desapareció tras suspender la AMX.

Esto enfatiza el rol protagónico del farmacéutico para promover la seguridad de pacientes y la importancia de las notificaciones.

Palabras clave: **Amoxicilina, mononucleosis infecciosa, reacción adversa, error de medicación.**

## *Amoxicillin administration to a patient with infectious mononucleosis. Report of an adverse reaction case*

### SUMMARY

**Goal:** To describe a clinical case of a patient treated with amoxicillin (AMX) while he had a viral infection. In this case, medication error (ME) as well as adverse drug reaction (ADR) were detected.

**Description of the clinical case:** A 7-year-old, 23-kg male patient attended to the hospital with the following symptoms: fatigue, fever and swollen lymph nodes. Pharyngitis caused by bacteria was diagnosed and orally administration of AMX 50 mg/kg/day each 8 h was indicated. One day later,

the patient returned to the hospital with skin rash throughout the body. An adverse event (AE) was noticed due to an error in the diagnosis, which was corrected and infectious mononucleosis (MI) was detected. AMX was suspended and remission of the rash was observed. A hospital pharmacist performed the imputation using the Naranjo algorithm (score 5-8) and notified to the Sistema Unificado de Farmacovigilancia of Cordoba.

**Discussion:** Proper diagnosis of IM is essential to avoid inappropriate use of

antibiotics when the patients present viral infections. In this clinical case, a ME occurred at the prescription, due to the incorrect diagnosis, and an ADR because of the use of AMX. The score obtained allowed us to classify this ADR as probable, and it could not be considered definite/proven because there was no re-exposure. However, the AE occurred after the administration of a suspected drug and there were no alternative causes to explain this reaction. In addition, the AE disappeared after suspending the AMX. This emphasizes the leading role of the pharmacist in promoting patient safety and the relevance of notifications.

Key words: **Amoxicillin, infectious mononucleosis, adverse reaction, medication error.**

## INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente (SP) se ha convertido en uno de los principales indicadores de calidad y en un objetivo prioritario de las políticas sanitarias en todo el mundo, considerándose en la actualidad un derecho de los pacientes<sup>1</sup>. La SP abarca diferentes aspectos, entre ellos se destacan los errores de medicación (EM), los eventos adversos (EA), las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y los problemas relacionados con los medicamentos (PRM)<sup>2</sup>.

En este trabajo se describe el caso de un paciente que estuvo bajo tratamiento con un antibacteriano mientras cursaba una infección viral, en el que se detectaron EM y RAM. El caso clínico fue detectado por estudiantes de la asignatura Farmacia Hospitalaria (carrera de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Argentina), en el marco de una innovación pedagógica implementada. Se trabajó conjuntamente con los estudiantes para la llevar a cabo la imputación correspondiente y la concreción del presente trabajo.

El antibacteriano utilizado en el tratamiento del paciente fue la amoxicilina (AMX), ampliamente utilizada para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por bacterias grampositivas y algunas gramnegativas. A pesar de su amplio uso, presenta efectos adversos, tales como: náuseas, vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad, incluidas las erupciones cutáneas<sup>3</sup>. Particularmente, se ha evidenciado que los pacientes que cursan con mononucleosis infecciosa (MI) desarrollan erupciones cutáneas luego de la ingesta de antibióticos betalactámicos, incluida la AMX<sup>4,5</sup>. Esta es una RAM frecuente y en los casos severos se ven afectados cara, cuello, tronco y extremidades y, en ocasiones, palmas y plantas<sup>5</sup>.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO Y PRESENTACIÓN DE LO OBSERVADO

El caso mencionado corresponde a un paciente de sexo masculino, que al momento del tratamiento descripto tenía 7 años y pesaba 23 kg. En la tabla 1 se describe la secuencia cronológica de los sucesos y observaciones en relación con este paciente y su caso clínico.

## DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO E INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA

En el 90% de los casos, el virus Epstein-Barr (VEB) es el agente causal de la MI, la cual se caracteriza por fiebre, malestar general, artralgias, mialgias, faringoamigdalitis, linfadenopatías, leucocitosis y hepatoesplenomegalia (Figura 1)<sup>6</sup>. Para un diagnóstico adecuado de esta infección se debe evaluar la sintomatología clínica del paciente y realizar pruebas microbiológicas y bioquímicas. Los criterios clásicos de laboratorio son: linfocitosis (>50%), linfocitos atípicos (>10%) y serología positiva para VEB<sup>7</sup>.

En el curso de la MI, si el paciente se encuentra bajo tratamiento antibiótico con betalactámicos, pueden aparecer erupciones cutáneas que se manifiestan como exantemas maculopapulares en todo el cuerpo<sup>6</sup>. Aún no se conoce el mecanismo exacto que conduce a esta reacción, no se ha dilucidado si los síntomas son causados por una reacción alérgica al medicamento, si se trata de una erupción cutánea dependiente del virus o si es una pérdida transitoria de la tolerancia al medicamento debido al virus<sup>5</sup>.

Se ha observado que la incidencia de erupciones cutáneas en pacientes con MI aguda es de 4,2-13%, porcentaje que se ve drásticamente aumentado si el paciente cursa con MI aguda e ingiere AMX, en cuyo caso la incidencia asciende a 27,8-69%<sup>5,8</sup>.

En virtud de lo expuesto, resulta evidente la importancia de diagnosticar adecuadamente la MI (Figura 1), utilizando el examen clínico y los resultados de laboratorio. Esto les permite a los médicos asesorar a los pacientes sobre el tipo de reposo y el pronóstico general, evitando el uso inapropiado de antibióticos ante una infección viral.

En el caso clínico descrito, en primer lugar, ocurrió un EM en la etapa de prescripción, debido al diagnóstico incorrecto, por lo que el paciente recibió un medicamento no apropiado para su patología (medicamento erróneo categoría E)<sup>9</sup>. Por otra parte, se produjo una RAM luego de que el paciente con MI recibiera el tratamiento con AMX (Figura 1), confirmada por el farmacéutico. Cabe señalar que el hospital donde asistió el paciente no cuenta con un laboratorio para realizar

**Tabla 1. Secuencia cronológica del caso clínico detallando los sucesos ocurridos y las medidas médicas adoptadas**

Fechas	Sucesos	Observaciones
16/04/2019	Paciente concurrió a la guardia del hospital. Cuadro: fatiga, fiebre y ganglios linfáticos inflamados.	Diagnóstico: faringitis bacteriana. Indicación: AMX 50 mg/kg/día vía oral/8 h.
17/04/2019	Paciente reingresó a la guardia del hospital. Cuadro: erupciones cutáneas en todo el cuerpo.	Médico consulta al farmacéutico responsable del Servicio de Farmacia, quien detecta RAM conocida, asociada al uso de AMX. Se advierte EA por diagnóstico erróneo (similitudes en la sintomatología). Diagnóstico: se descarta la faringitis bacteriana y se diagnostica MI de origen viral. Indicación: suspensión del tratamiento con AMX (intervención farmacéutica).
18/04/2019	Paciente mostró remisión de las erupciones cutáneas.	Farmacéutico informó sobre el EA, realizó la imputación correspondiente, utilizando el algoritmo de Naranjo (puntaje 5-8) y notificó al Sistema Unificado de Farmacovigilancia provincial (SUFV, Córdoba).

un test serológico rápido y específico para VEB, lo cual dificultó su diagnóstico. Esto es de fundamental importancia ya que se podría haber evitado la administración de un medicamento innecesario.

Debido a la aparición de la RAM, se decidió llevar a cabo, desde el Servicio de Farmacia, la imputación correspondiente mediante el algoritmo de Naranjo, catalogándola como una RAM probable (puntaje obtenido 5-8), de tipo B y leve (el paciente no requirió hospitalización, Figura 1)<sup>9</sup>. Aunque el puntaje no dio resultado de RAM definida/probada, debido a que no hubo reexposición al tratamiento, el EA apareció luego de la administración de un fármaco sospechoso y no existieron causas alternativas para explicar esta reacción. Además, dicho EA desapareció tras suspender el tratamiento con AMX.

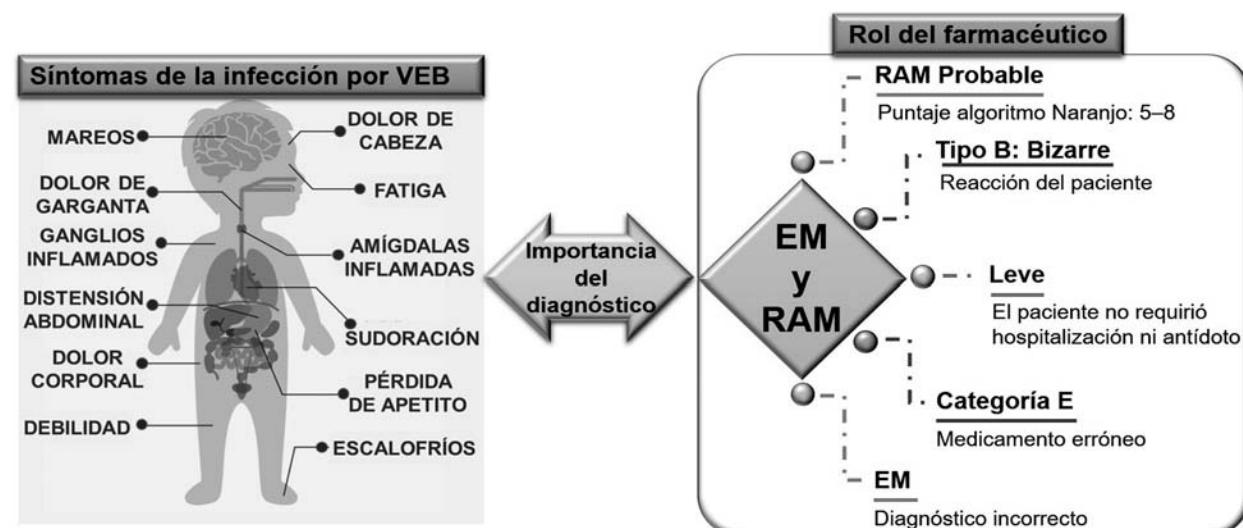
Considerando lo acontecido, el farmacéutico responsable del Servicio de Farmacia le sugirió al paciente que se realizará un estudio médico para la determinación de IgE específica a

AMX (Figura 1), para conocer si efectivamente se trató de una reacción alérgica al tratamiento o si el episodio fue propio del cuadro clínico y la administración concomitante de AMX. Esta información es de vital importancia para este paciente ante una nueva prescripción de AMX u otros antibióticos de estructura antigenética similar, a la vez que aportaría información de utilidad para esclarecer los mecanismos involucrados en la aparición de las erupciones cutáneas en pacientes con MI tratados con AMX.

## CONCLUSIÓN

El caso reportado en particular, como así también la gran relevancia que ha adquirido la SP en los últimos años, enfatizan el rol protagónico del farmacéutico como profesional de la salud experto en medicamentos y la importancia de las notificaciones para garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los medicamentos.

**Figura 1. Síntomas característicos debido a la infección por VEB (virus Epstein-Barr) y la importancia del rol del farmacéutico en la detección de EM (errores de medicación) y reacciones adversas a medicamentos (RAM)**



**Agradecimientos:** Las autoras agradecen la asistencia de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) y del Sanatorio Aconcagua por proveer las facilidades para realizar este trabajo.

**Conflictos de intereses:** Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Quintana VJO, Gutiérrez LA. La seguridad del paciente: principios y recorrido histórico. La seguridad del paciente en la práctica clínica. España: BRYSEM-farma, S.L.; 2019. p. 6-26.
- Quintana VJO, Gutiérrez LA. Seguridad en el uso de los medicamentos. La seguridad del paciente en la práctica clínica. España: BRYSEMfarma, S.L.; 2019. p. 105-39.
- Akhavan BJ, Vijhani P. Amoxicillin. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ed: StatPearls Publishing; 2019. p. StatPearls [Internet].
- Van der Linden P, van der Lei J, Vlug A, Stricker B. Skin reactions to antibac-
- terial agents in general practice. Journal of Clinical Epidemiology. 1998;51(8):703-8.
- Ónodi-Nagy K, Kinyó Á, Meszes A, Garaczi E, Kemény L, Bata-Csörgő Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. Allergy, Asthma, Clinical Immunology. 2015;11(1):1-4.
- Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. American family physician. 2004;70(7):1279-87.
- Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does this patient have infectious mononucleosis?: The rational clinical examination systematic review. Clinical Review & Education. 2016;315(14):1502-9.
- Renn CN, Straff W, Dorfmüller A, Al-Masaoudi T, Merk H, Sachs B. Amoxicillin induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug specific lymphocyte reactivity. British Journal of Dermatology. 2002;147(6):1166-70.
- Ministerio de Salud (MSN). Administración Nacional de medicamentos atymA. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Buenos Aires: ANMAT 2009.

# Preparación de Bortezomib STADA 2,5 mg/ml solución inyectable

para administración subcutánea o intravenosa

## Administración SUBCUTÁNEA (SC)

*Bortezomib STADA 2,5 mg/ml solución inyectable está preparado para su uso por vía subcutánea.*

No necesita dilución.

Contiene un volumen de 1,4 ml de solución con una **concentración final de 2,5 mg/ml.**



## Administración INTRAVENOSA (IV)

**Es necesario diluir Bortezomib STADA 2,5 mg/ml antes de su uso por vía intravenosa.**

Dilución: añadir **2,1 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9%** (9 mg/ml) utilizando una jeringa de tamaño adecuado, sin quitar el tapón del vial.

Tras la dilución, el volumen del vial es de 3,5 ml de solución con una **concentración final de bortezomib de 1,0 mg/ml.**

- Tenga especial cuidado al calcular el volumen necesario para administrar la dosis correcta.

**El volumen calculado para la administración SC es menor que el volumen calculado para la administración IV.**

- Para evitar errores, las **jeringas para la administración SC o IV deben estar marcadas de manera distinta.**

- **Uso exclusivo para la administración SC o IV. No debe ser administrado por otras vías.**

- Puesto que carece de conservantes, la solución inyectable debe ser usada inmediatamente después de su preparación. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución durante un periodo de 8 horas a 25°C conservado en el vial original y/o jeringa de polipropileno. No es necesario proteger la solución de la luz.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Febrero 2019

Disponible en la web de la AEMPS: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

Para una información más completa consulte la Ficha Técnica disponible en el centro de información online de medicamentos de la AEMPS: <https://cima.aemps.es>

# Empiema pleural iatrogénico por *Salmonella* tras biopsia renal

CARRIÓN MADROÑAL IM<sup>1</sup>, SÁNCHEZ DEL MORAL R<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente 4º año Farmacia Hospitalaria

<sup>2</sup> Facultativo Especialista de Área Farmacia Hospitalaria

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva (España)

Fecha de recepción: 03/07/2019 - Fecha de aceptación: 06/08/2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210003000013>

## RESUMEN

El empiema pleural es una infección localizada en la que se produce acumulación de pus en el espacio pleural. La mayoría de los empiemas se deben a una infección pleural consecutiva a neumonía, pero con frecuencia un derrame no infeccioso puede contaminarse por una ejecución no adecuada de los procedimientos y una técnica no estéril durante una punción o drenaje quirúrgico. El empiema pleural debido a la bacteriemia por *Salmonella* spp. no tifoidea, es una infección localizada rara que generalmente se asocia con inmunodeficiencia subyacente, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar o pleural previa, y cáncer de pulmón.

Se presenta el caso de un varón de 76 años de edad que al poco tiempo de practicarle una biopsia renal, comienza con regular estado general, dificultad respiratoria y fiebre, diagnosticándose empiema pleural por *Salmonella* spp. La mayoría de los casos descritos de empiema pleural por *Salmonella* spp., son en pacientes con inmunidad comprometida, factores predisponentes o enfermedad pleuropulmonar previa, siendo raros los casos en pacientes no inmunocomprometidos o en pacientes que carecen de otros factores de riesgo conocidos.

Palabras clave: Drenaje quirúrgico, empiema pleural, infección, *Salmonella* no tifoidea.

## Iatrogenic pleural empyema by *Salmonella* after renal biopsy

### SUMMARY

Pleural empyema is a localized infection with collection of pus in the pleural space. Most empyema is due to a pleural infection secondary to pneumonia, but often a non-infectious effusion can be contaminated by poor performance of the procedures and a non-sterile technique during

a surgical puncture or drainage. Pleural empyema due to nontyphoidal *Salmonella* spp. bacteremia is a rare localized infection that is usually associated with underlying immunodeficiency, sickle cell anemia, previous lung or pleural disease, and lung cancer.

We present the case of a 76-year-old man

who, shortly after performing a renal biopsy, he started with worsening overall status, respiratory distress and fever, so the patient was diagnosed with pleural empyema due to *Salmonella* spp. Most of cases described of pleural empyema due to *Salmonella* spp. are in immunocompromised patients, predisposing factors or previous pleuropulmonary disease, with rare cases in non-immunocompromised patients or patients lacking other known risk factors.

Key Words: Infection, nontyphoidal *Salmonella*, pleural empyema, surgical drain.

### INTRODUCCIÓN

*Salmonella* es un género de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos móviles que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*. Las infecciones producidas por estos bacilos incluyen gastroenteritis, osteomielitis, nefritis, colecistitis, endocarditis, meningitis y neumonía<sup>1</sup>. A veces, estos bacilos producen infecciones localizadas supuradas que son secundarias a la bacteriemia tras la aparición de fiebre entérica o enterocolitis; síndrome clínico inusual que ocurre en aproximadamente el 1,5% de las infecciones por *Salmonella* no tifoidea<sup>2</sup>, y rara vez afecta al espacio pleural.

El empiema pleural es una infección localizada en la que se produce acumulación de pus en el espacio pleural. La mayoría de los empiemas se deben a una infección pleural consecutiva a neumonía, pero con frecuencia un derrame no infeccioso puede contaminarse por una ejecución no apropiada de los procedimientos y/o una técnica no estéril durante una punción o drenaje quirúrgico<sup>3</sup>.

El empiema pleural debido a la bacteriemia por *Salmonella* spp. no tifoidea, es una infección rara que generalmente se

asocia con inmunodeficiencia subyacente, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar o pleural previa, y cáncer de pulmón<sup>4</sup>.

Se presenta el caso de un paciente inmunocompetente de 76 años de edad, a quien se le diagnosticó empiema pleural por *Salmonella* spp.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un varón de 76 años de edad diagnosticado de empiema pleural por *Salmonella* spp. Antecedentes personales:

- No alergia a fármacos conocida.
- Exfumador de 10-20 cigarros/día.
- Cardiopatía isquémica crónica revascularizada.
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Angiodisplasias gástricas/lesión de Dieulafoy.
- Fibrilación auricular no valvular.
- Ictus isquémico vertebrobasilar.
- Neoplasia renal derecha tratada con radiofrecuencia.

El paciente fue ingresado en la Unidad de Cardiología en abril de 2019 por trombosis sobre el dispositivo de cierre de orejuela izquierda (efectuado en marzo de 2019), tras la retirada de antiagregación y anticoagulación por melenas. Previamente, al paciente se le había realizado biopsia renal en la que se le diagnosticó neoplasia renal derecha.

Durante el ingreso, y tras la resolución del trombo con heparina sódica, el paciente comenzó con dolor abdominal, neutrofilia sin leucocitosis, PCR en ascenso y dudosas colecciones en pruebas de imagen que sugirieron clínica de cólico biliar. Tras el paso de los días, el paciente empeoró su estado general, con sudoración constante, ligera taquipnea en reposo, desaturación y fiebre, por lo que se realizaron placa de tórax urgente y toracocentesis diagnóstica que objetivaron derrame pleural derecho, y se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam. Las muestras del líquido serohemático extraído se enviaron para estudio microbiológico y además, se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen para completar el estudio. En el TAC se observó la presencia de derrame pleural derecho severo con morfología propia de loculación, imágenes que fueron compatibles con el diagnóstico de empiema. Tras los hallazgos que se objetivaron, la clínica del paciente, y el crecimiento en los cultivos de *Salmonella enterica* no tifoidea, se procedió a la colocación de tubo de tórax por parte de cirugía y cambio de tratamiento antibiótico a ceftriaxona intravenosa 2 g/24h. Aunque el paciente no había presentado clínica hasta estos momentos, en el TAC de finales de mayo, se observó que "el derrame pleural comunicaba con la cavidad abdominal a través de una pequeña solución de continuidad en el diafragma ocasionada por el trayecto de la punción", hallazgos que se correlacionaron con la biopsia renal y técnica de radiofrecuencia que se le había practicado al paciente previo al ingreso.

Tras el manejo del paciente con tubo de tórax y antibiótico dirigido, el paciente fue dado de alta en tratamiento con cefixima oral 400 mg/12h durante dos semanas más, con mejoría clínica y analítica, disminución del volumen de las loculaciones pleurales y evolución favorable del empiema.

## DISCUSIÓN

Las infecciones por *Salmonella* spp. se manifiestan típicamente como gastroenteritis, bacteriemia o septicemia. Las complicaciones extraintestinales, como las infecciones pleuropulmonares, secundarias a los serotipos no tifoideos de *Salmonella*, son extremadamente raras, con solo unos pocos casos informados en el último siglo<sup>5</sup>. Uno de los mecanismos por los cuales la *Salmonella* puede inducir lesión pulmonar es a través de la activación del sistema de contacto, que conduce a una infiltración masiva de glóbulos rojos y al depósito de fibrina en los pulmones infectados<sup>6</sup>. Entre los factores que podrían precipitar infecciones pulmonares por *Salmonella* se encuentran factores sistémicos, como el deterioro de la inmunidad mediada por células, el deterioro de la función de las células B, el uso previo de antibióticos, la disminución de la acidez gástrica o el bajo nivel socioeconómico con condiciones higiénicas deficientes; y factores locales, como enfermedad pulmonar o pleural previa o anomalías. Sin embargo, los verdaderos mecanismos fisiopatológicos siguen sin estar bien definidos<sup>7,8</sup>. Debido a que el deterioro de la inmunidad mediada por células es un factor importante en la patogé-

nesis de las infecciones extraintestinales, la mayor parte de los casos de empiema por *Salmonella* reportados incluyen a pacientes con la inmunidad comprometida, siendo raros los casos en pacientes inmunocompetentes<sup>1</sup>. No obstante, hemos podido observar en la literatura casos de pacientes sin factores predisponentes y sin la inmunidad comprometida<sup>9</sup>, incluso en población pediátrica<sup>10</sup>.

El caso que presentamos es uno de los pocos casos de empiema pleural debido a *Salmonella* no tifoidea en un paciente no inmunocomprometido sin enfermedad pleuropulmonar previa. Como posibles factores desencadenantes del empiema en nuestro paciente, podemos destacar el potencial por haber sido fumador durante años, y la biopsia instrumental realizada previamente.

Para el tratamiento del empiema por *Salmonella* spp. la terapia de elección consiste en un régimen antibiótico formado por cefalosporinas o fluorquinolonas de tercera generación acompañadas de drenaje quirúrgico<sup>8</sup>. Nuestro paciente fue tratado con ceftriaxona intravenosa seguido de cefixima oral al alta, junto con drenaje quirúrgico tras la colocación de tubo torácico.

En conclusión, *Salmonella* spp. no tifoidea puede causar empiema pleural incluso en pacientes no inmunocomprometidos o en pacientes que carecen de otros factores de riesgo conocidos. Debe ser considerada entre los microorganismos responsables del empiema pleural, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, pero también en aquellos lugares donde la prevalencia de infección por *Salmonella* es alta, ya que como hemos visto, puede estar implicada en infecciones por procedimientos y técnicas no adecuadamente estériles.

*Conflictos de intereses:* Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extraintestinal manifestations of *Salmonella* infections. Medicine (Baltimore) 1987;66:349-387.
2. Lesser CF, Miller SI. Salmonellosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds) Principles of internal medicine. McGraw-Hill, New York. 2001;970-975.
3. Kaiser LR, Kron IL, Spray TL. Mastery of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.p.92.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principios y práctica de enfermedades infecciosas de Mandell, Douglas y Bennett. Churchill Livingstone Elsevier, 2<sup>a</sup> ed; 2010.
5. Kam JC, Abdul-Jawad S, Modi C, Abdeen Y, Asslo F, Doraiswamy V, et al. Pleural Empyema due to Group D *Salmonella*. Case Rep Gastrointest Med. 2012;524561. doi: 10.1155/2012/524561. PMID: 23056966.
6. Persson K, Mörgelin M, Lindbom L, Alm P, Björck L, Herwald H. Severe lung lesions caused by *Salmonella* are prevented by inhibition of the contact system. J Exp Med. 2000;192:1415-1424. doi: 10.1084/jem.192.10.1415. PMID: 11085744.
7. Samonis G, Maraki S, Kouroussis C, Mavroudis D, Georgoulas V. *Salmonella enterica* pneumonia in a patient with lung cancer. J Clin Microbiol. 2003;41: 5820-5822. DOI: 10.1128/JCM.41.12.5820-5822.2003. PMID: 14662992.
8. Casado JL, Navas E, Frutos B, Moreno A, Martín P, Hermida JM, Guerrero A. *Salmonella* lung involvement in patients with HIV infection. 1997;112:1197-11201. doi:10.1378/cheest.112.5.1197 PMID: 9367457.
9. De Lope ML, Batalha P, Sosa M, et al. Pleural empyema due to *Salmonella enteritidis* in a non-immunocompromised patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:792. doi: 10.1007/s10096-004-1204-7.
10. Thapa R, Ghosh A, Mallick D, Biswas B. Lung abscess secondary to non-typhoidal salmonellosis in an immunocompetent girl. Singapore Med J. 2009; 50:1033-1035. PMID: 19907898.

# Relevancia clínica de la interacción entre posaconazol y digoxina: a propósito de un caso

DE GOROSTIZA FRÍAS C<sup>1</sup>, RAMÍREZ CRUZ S<sup>2</sup>, PEÑA CABIA S<sup>2</sup>, GARCÍA DÍAZ B<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid (España)

Fecha de recepción: 01/05/2020 - Fecha de aceptación: 17/05/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210003000014>

## RESUMEN

El posaconazol es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp), un transportador dependiente del ATP que desempeña un papel importante en la absorción, distribución y eliminación de múltiples medicamentos. Varios estudios *in vitro* han demostrado que la digoxina es un sustrato de la P-gp, por lo que su administración concomitante puede dar lugar a un aumento de la absorción intestinal y/o a una disminución de la depuración

renal, con el consiguiente riesgo de toxicidad digitalítica. Se presenta el caso clínico de una intoxicación digitalítica como consecuencia de la interacción entre posaconazol y digoxina en un paciente con fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y múltiples episodios de pancitopenia postquimioterapia por leucemia mieloide aguda. El paciente tuvo que ser hospitalizado por bradicardia de 30 l.p.m. Ambos medicamentos fueron suspendidos de inmediato y el paciente se recuperó sin incidencias.

Palabras clave: **Glicoproteína P, interacciones farmacológicas, digoxina, posaconazol.**

## *Clinical relevance of the pharmacokinetic interaction between posaconazol and digoxin: a case report*

### SUMMARY

Posaconazole is an inhibitor of glycoprotein P (P-gp), an ATP-dependent transporter with a role in drug absorption, distribution and elimination. Several *in vitro* studies have shown that digoxin is a substrate of P-gp, so

concomitant administration may result in increased intestinal absorption and/or decreased renal clearance, with a consequent risk of digitalic toxicity.

The clinical case of digitalis intoxication as a consequence of the interac-

tion between posaconazole and digoxin in a patient with atrial fibrillation, congestive heart failure and multiple episodes of post-chemotherapy pancytopenia due to acute myeloid leukemia is weighed. The patient had to be hospitalized for bradycardia of 30 l.p.m. Both medicines were immediately suspended and the patient recovered without major issues.

Key words: **P-glycoprotein, drug interactions, digoxin, posaconazole.**

## INTRODUCCIÓN

La digoxina es un fármaco inotrópico clásico que aún sigue teniendo presencia en la práctica clínica habitual. Su condición de fármaco de estrecho margen terapéutico pone de manifiesto la relevancia de sus efectos adversos más comunes (cardiovasculares, gastrointestinales y neuropsicológicos)<sup>1</sup>. Existe evidencia que indica que el uso de digoxina sin un control de niveles séricos se asocia a una mayor mortalidad, particularmente en pacientes con fibrilación auricular, en quienes debe administrarse con precaución<sup>2</sup>.

El posaconazol es un inhibidor del citocromo P450 3A4 y de la glicoproteína P (P-gp). Este último es un transportador dependiente de ATP, con función en la absorción, distribución y eliminación de fármacos. Varios estudios *in vitro* han demostrado que digoxina es un sustrato de la P-gp<sup>3</sup>.

Como resultado de esta interacción farmacocinética puede producirse un aumento de la absorción intestinal y/o disminución del aclaramiento renal<sup>4</sup>.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 70 años, con antecedentes de fibrilación auricular permanente (FA) y linfoma no Hodgkin. En febrero de 2017 es diagnosticado de leucemia aguda mieloblástica (LAM) y tratado con idarrubicina y citarabina. El paciente desarrolló disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, posiblemente debido a idarrubicina. En agosto de 2017, comenzó tratamiento con decitabina, desarrollando diversas pancitopenias que requirieron transfusiones de concentrados de hematíes y plaquetas, así como ingresos múltiples por compensaciones de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Previamente el paciente había recibido tratamiento con digoxina, pero fue suspendida en agosto de 2017 por buen control de la FA con bisoprolol. En octubre de 2018, presenta pancitopenia postquimioterapia y dos episodios de insuficiencia cardíaca congestiva descompensada. El Servicio de Hematología plantea profilaxis antifúngica con posaconazol y, por parte del Servicio de Cardiología, se retoma el tratamiento con digoxina (0,125 mg/día) por presentar descompensación de la FA en contexto de la anemia. El Servicio de Farmacia revisa las interacciones con su tratamiento habitual: eplerenona 75 mg/día, ranitidina 300 mg/día, furosemida 40 mg/día, carvedilol 12,5 mg/día y rivastigmina 60 mg/8 horas. Se detectan dos interacciones de relevancia con posaconazol: eplerenona (tipo grave; Lexicomp; Medscape Drug Reference) y digoxina (tipo moderada, recomendado monitorizar; Lexicomp; Medscape Drug Reference), por lo que el Servicio de Farmacia aconseja no iniciar posaconazol. A principios de enero de 2019, tras el 13º ciclo con decitabina, el paciente desarrolla una neutropenia grado 4 (valores postquimioterapia de 50 neutrófilos/mm<sup>3</sup>). Hematología decide finalmente iniciar tratamiento con posaconazol el 8 de enero 2019, con la recomendación desde Farmacia de monitorizar estrechamente al paciente.

El 31 de enero de 2019 el paciente acude a la consulta de Hematología presentando astenia, vómitos y diarrea de una semana de evolución. Se deriva al Servicio de Urgencias con fibrilación auricular bloqueada con escape regular a 30 latidos por minuto (LPM), con complejos QRS de duración intermedia y analítica de 90 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 8,7 g/dl y digoxina de 4,78 ng/ml. El paciente ingresa a cargo del Servicio de Cardiología con diagnóstico de intoxicación digitalítica, requiriendo tratamiento con isoproterenol intravenoso y retirada de posaconazol, carvedilol, eplerenona y digoxina.

La función cardíaca se recupera lentamente durante el ingreso. El paciente presenta una semivida de eliminación de digoxina de 147 horas por lo que tarda casi 9 días en alcanzar niveles por debajo del 2 ng/ml (tabla 1). No se reinicia tratamiento con digoxina. Al alta el paciente mantiene frecuencias entre 50 y 70 LPM, en tratamiento con 7,5 mg/día de bisoprolol.

## DISCUSIÓN

Revisando la farmacoterapia del paciente, las interacciones más probables de digoxina podrían ser con carvedilol, furosemida y posaconazol. Con los dos primeros, se aumenta el riesgo de bradicardia por bloqueo auriculoventricular y la

sensibilidad a digoxina por inducción de hipopotasemia, respectivamente. Sin embargo, son interacciones sin un gran impacto en el área bajo la curva (AUC)<sup>4,5</sup>. Además, los valores de potasio y la función renal fueron normales antes y durante el ingreso, el paciente había retomado el tratamiento con digoxina en octubre de 2018 y no fue hasta la introducción del posaconazol cuando presentó bradicardia sintomática.

La forma en que la digoxina se distribuye ha sido materia de diversos estudios, centrándose en la eliminación por la P-gp<sup>6</sup>. Ledwith y Roberts ponen de manifiesto que la digoxina es un buen sustrato para este transportador<sup>3</sup>. La inhibición del transporte a través de la P-gp generalmente conduce a aumentos significativos en el AUC, la concentración plasmática máxima (Cmáx) y la semivida (t1/2) y disminuye el aclaramiento renal y extrarenal de digoxina<sup>6</sup>. Esto se traduce en una mayor absorción oral y biodisponibilidad del medicamento y en una disminución de su eliminación. Jalava *et al.* sugirieron que el efecto de la interacción digoxina-itraconazol podría ser mediado por la P-gp<sup>7</sup>. En la misma línea, Shumaker *et al.* describieron el caso de un paciente con LAM y fibrilación auricular que recibió posaconazol como tratamiento empírico para una neumonía de origen fungico y en el que se manifestó el efecto de la interacción entre posaconazol y digoxina, con niveles de ésta que alcanzaron valores de 3,1 ng/ml tras 7 días de coadministración de los dos medicamentos. Dado que la digoxina no se metaboliza de forma importante por el citocromo P450, sugirieron que posaconazol podría actuar como inhibidor de la P-gp<sup>8</sup>.

La semivida de eliminación de digoxina y posaconazol es de 30-40 horas y de 29 horas, respectivamente<sup>8</sup>. En nuestro caso, el tiempo de concomitancia entre los dos medicamentos fue de 23 días, lo que podría explicar el hecho de que se necesitaron 7 días para disminuir los niveles de digoxina a la mitad y casi 9 días en alcanzar niveles por debajo del intervalo terapéutico. En el caso de Shumaker *et al.* los niveles se normalizaron al cabo de 72 horas, con un tiempo menor de concomitancia de ambos medicamentos (7 días)<sup>8</sup>.

Se realizó la escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn y de Naranjo<sup>9</sup>, con un resultado de interacción probable en ambas (tabla 2; puntuación de 7 para digoxina y de 6 para posaconazol en algoritmo de Naranjo). No se pudo obtener información sobre la reintroducción de los medicamentos. La reacción adversa fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

**Tabla 1. Valores analíticos durante el ingreso**

Fecha	Día 1	Día 2	Día 5	Día 7	Día 9	Día 10	Día 12	Día 16	Día 17
<b>Parámetro</b>	<b>31-ene</b>	<b>01-feb</b>	<b>04-feb</b>	<b>06-feb</b>	<b>08-feb</b>	<b>09-feb</b>	<b>11-feb</b>	<b>15-feb</b>	<b>16-feb</b>
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,9	0,87	0,99	0,9	0,89	0,84	0,83	0,82	
<b>Potasio (mEq/l)</b>	4,6	4,6	4,9	4,2	4,7	4,4	4,7	4	
<b>Digoxina (ng/ml)</b>	4,78		3,51	2,2		1,13	0,75	0,31	
<b>Magnesio (mEq/l)</b>		2,31							
<b>Frecuencia cardiaca (l.p.m)</b>	30	32	78	90	40	56	61	81	61
<b>Albúmina (g/dl)</b>	3,8		3,8	3,8		3,8			

**Tabla 2. Algoritmo de Horn o Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas**

Preguntas	Sí	No	Desc/NA
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc o NA u obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	<b>0</b>
7. ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	<b>0</b>
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre y otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	<b>0</b>
Puntuación total _____	<b>7</b>	Altamente probable >8 <b>Probable 5-8</b> Posible 1-4 Dudosa <0	

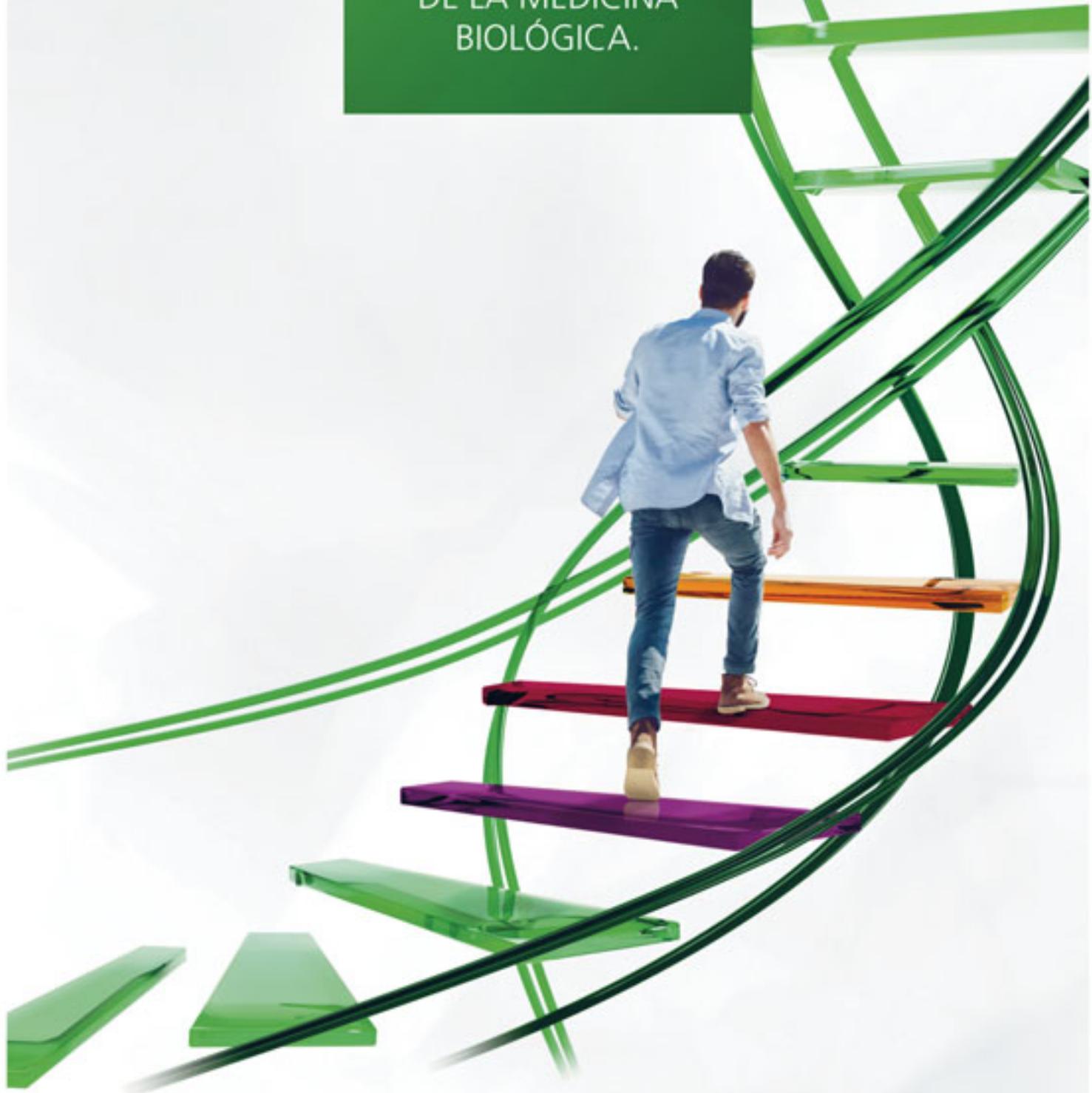
El punto 10 no se pudo corroborar. La puntuación final obtenida fue 7, por lo que la probabilidad de la interacción entre posaconazol y digoxina en nuestro caso fue de probable.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Botelho, A.F.M., Pierrezan, F., Soto-Blanco, B., Melo, M.M. A review of cardiac glycosides: structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon*. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.11.429>.
- Mate Vamos, Julia W. Erath, Stefan H. Hohnloser. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *European Heart Journal*. Volume 36, Issue 28, 21 July 2015, Pages 1831-1838. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv143>.
- Ledwitch KV, Roberts AG. Cardiovascular Ion Channel Inhibitor Drug-Drug Interactions with P-glycoprotein. *AAPS J*. 2016;19(2):409-420. Doi:10.1208/s12248-016-0023-y.
- Wang MT, Su CY, Chan AL, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ. Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;70:258-267.
- Bachmakov I, Werner U, Endress B, Auge D. Characterization of adrenoreceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006;20:273-282.
- Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, Cook JA, Ware JA, Smith DA, et al. Drug-Drug interactions mediated through P-glycoprotein: Clinical relevance and in vitro-in vivo correlation using digoxin as a probe drug. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85(2):173-81. DOI: 10.1038/cpt.2008.195 [PubMed: 18987624].
- Jalava, KirsilMaija Partanen, Juhani Neuvonen, Pertti J. Itraconazole Decreases Renal Clearance of Digoxin. *Therapeutic Drug Monitoring*. December 1997, Volume 19, Issue 6, p609,613.
- Shumaker AC, Bullard HM, Churpek J, Knoebel RW. Posaconazole-digoxin drug-drug interaction mediated by inhibition of P-glycoprotein. *J Oncol Pharm Pract*. 2018 Sep 27:1078155218801055.
- Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41:674.80.

JUNTOS,  
AVANZAMOS  
CON PASO FIRME  
HACIA EL FUTURO  
DE LA MEDICINA  
BIOLÓGICA.



www.celltrionhealthcare.com



www.kernpharmabiologics.com

# Diseño de una planilla de prescripción electrónica asistida de nutrición parenteral pediátrica: experiencia de un hospital de alta complejidad

**MIRANDA CAPETANÓPOLUS D<sup>1</sup>, ACUÑA DE LA HOZ L<sup>2</sup>, GUEVARA VELOSO M<sup>3</sup>, MUÑOZ BENAVIDES E<sup>3</sup>**

1 Unidad de Farmacia Área de Nutrición Parenteral

2 Coordinador Unidad de Pacientes Críticos

3 Unidad de Nutrición

Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago (Chile)

Fecha de recepción: 03/04/2020 - Fecha de aceptación: 25/07/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210003000015>

Señor Director:

Prescribir manualmente una nutrición parenteral (NP) es un proceso lento, complejo y susceptible de errores, requiere realizar múltiples cálculos, conocer los rangos de requerimientos de nutrientes y sus límites máximos, considerar la condición clínica del paciente y la posterior transcripción a recetas manuscritas, lo cual puede provocar errores por defecto u exceso de nutrientes o electrolitos, por omisión de datos y por ilegibilidad. Un error en cualquiera de estos procesos puede ser grave e incluso fatal.

La edad pediátrica implica además una gran variabilidad de pacientes; desde recién nacidos, incluyendo prematuros extremos, hasta adolescentes lo que sumado a lo anterior hace aún más complejo el proceso de prescripción de la NP.

La prescripción electrónica asistida (PEA) de NP, surge de la necesidad de optimizar la seguridad y calidad del proceso de prescripción y consiste en prescribir directamente utilizando un programa computacional.

Una encuesta realizada en hospitales de EE.UU., evidencia uso de PEA en 32,7% de ellos<sup>1</sup> y existe múltiple evidencia que avala los beneficios de utilizarla<sup>2</sup>, diversos estudios demuestran reducción del tiempo de prescripción de 60% en prescripciones complejas, 43% de disminución de errores de dosis, 37,5% en reducción de efectos adversos a drogas y 66% de reducción en total de errores de prescripción<sup>2</sup>.

El hospital pediátrico Dr. Luis Calvo Mackenna, posee elaboración propia de NP desde el año 1998.

En una revisión interna de datos realizada en 2014, se constata una elaboración promedio de 15 NP diarias y 400 NP mensuales, en alza en los últimos años.

Además se revisaron las prescripciones hechas en un período de 3 meses con un total de 506 recetas de NP (Tabla 1), lo que aportó información fundamental para el desarrollo de la planilla electrónica.

Describiremos a continuación el diseño, puntos de corte y alertas de una planilla de prescripción electrónica de nutrición parenteral pediátrica, confeccionada para nuestro hospital y que tiene como requisitos fundamentales indicar las dosis de macro y micronutrientes; los límites de aportes por cada nutriente, alertas de dosificaciones incorrectas e

incompatibilidades entre los componentes de la mezcla y los límites de seguridad del preparado<sup>3</sup>.

La PEA consta de 3 planillas: la primera contiene datos del paciente; unidad clínica, nombre, n° de ficha, edad en años, meses o días y corrección por edad gestacional en neonatos, peso en kg y/o gramos; aquí se prescribe, utilizando las bases disponibles en nuestro hospital y también existe la opción de utilizar agua destilada para prescripción individualizada para el paciente. Se visualizan los aportes nutricionales y de electrolitos para el paciente por kilo de peso.

En relación a los electrolitos están expresados en meq o mmol o mg o ug por kilo de peso y totales en la solución, la estabilidad y sus valores máximos que fueron establecidos: Na<sup>+</sup> 154 mEq/l, K<sup>+</sup> 80 mEq/l, Mg<sup>+2</sup> 20 mEq/l, glutamina 4 g/kg/d, ácido ascórbico 3 gr/día, Zn<sup>+2</sup> 6 mg/día (considerando los aportes de todas las fuentes).

Cálculo de gasto energético en reposo por fórmula de Schofield (con peso disponible). La estabilidad de la mezcla según la elección de fosfato orgánico (glicerolfosfato de sodio la estabilidad según riesgo de precipitación son valores menores a 160 mEq/l (sumatoria calcio-fosfato) y la estabilidad en relación a fosfato inorgánico el rango de estabilidad es la sumatoria valor menor a 35 mEq/l.

Las fórmulas empleadas para la indicación de oligoelementos, fueron diseñadas por el equipo de Nutrición Clínica, utilizando como limitante el aporte de cobre y zinc, según recomendaciones por edad y dosis máximas<sup>4-5</sup>, y según las marcas disponibles en el mercado en nuestro país, Tracelyt® 2 ml; 0,04 ml/kg/día (máximo 0,6 ml), Tracutil® 10 ml; 0,25 ml/kg/día (máximo 4 ml), Addaven® 10 ml; 0,5 ml/kg/día (máximo 8 ml).

Las vitaminas aparecen por defecto según el peso del paciente.

La segunda planilla corresponde a la receta, toda la prescripción se traduce a mililitros (ml) y contiene datos del paciente: servicio clínico, nombre completo y diagnóstico. Se imprime y es enviada a farmacia para su validación y elaboración.

La tercera planilla permite ajustar el análisis de aportes de nutrientes en relación al aporte real de volumen de NP administrada al paciente en las últimas 24 hrs.

**Tabla 1. Datos de auditoría de recetas año 2014, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (HLCM)**

	Número y Porcentaje
Recetas y días NP	506/100%
Pacientes	48/100%
Recetas Unidades Críticas*	354/70%
Recetas Unidades no Críticas**	152/30%
Pacientes menores 1 año	37/68%
Pacientes mayores 1 año	11/32%
Promedio días nutrición parenteral	11/-
Rango días nutrición parenteral	1-49 días
Recetas con peso paciente	410/81%
Velocidad de infusión	213/42%
Receta con diagnóstico	486/96%
Receta con diagnóstico asociado a indicación de NP	364/72%
Intervenciones farmacéuticas***	31%
Intervención farmacéutica Unidades Críticas	22%
1 Intervención	23 recetas
2 Intervenciones	7 recetas
4 Intervenciones	1 receta

\*: Unidades de Recién Nacido Quirúrgico, Paciente Crítico Pediátrico y Paciente Crítico Cardiovascular; \*\*: Unidades de Trasplante de Médula Ósea, Lactantes, Segunda Infancia, Oncología y Cirugía; \*\*\*: corresponde a los ítems relacionados a la ilegibilidad, omisión de datos, y errores de transcripción contenidos en la receta.

Inicialmente la PEA fue concebida para las Unidades de Paciente Crítico, sin embargo desde finales del 2016 mediante resolución hospitalaria, se utiliza en todo el establecimiento, para lo cual se capacitó a todas las unidades clínicas en su uso, sorteando así el miedo o desconocimiento inicial de su correcta utilización por parte del personal, descrito en otros estudios<sup>6</sup>.

La PEA ha facilitado este proceso reduciendo los tiempos asociados a la prescripción de NP dado que se cuenta en forma automática con información precisa de los aportes nutricionales indicados en relación a los requerimientos de cada paciente y límites de seguridad, lo que antes se hacía en forma manual nutriente por nutriente, además se disminuyó en un 100% los errores de transcripción, ilegibilidad y la omisión de datos en la receta, que previamente se observaba con alta frecuencia en la prescripción manual, situación ya reportada también en la literatura por otros autores<sup>7-8</sup>.

En la fase de capacitación a los usuarios, la percepción fue que es de fácil uso, entrega información útil para tomar decisiones clínicas, en relación al soporte nutricional parenteral del paciente, se visualizan claramente los aportes de macro y micronutrientes, volumen total administrado y podemos comparar las recomendaciones con lo aportado, se aprecia reducción del tiempo de prescripción de al menos un 50%, lo que también se ha descrito en otros estudios<sup>1-2</sup>.

En este sentido este trabajo contribuye desde nuestra experiencia en ser un aporte para facilitar de una manera segura el proceso de prescripción y envío de receta a la central de mezclas para su elaboración, minimizando al máximo los errores de ilegibilidad y omisión de datos del paciente descrito frecuentemente en este proceso.

*Agradecimientos: Al Dr. Leonardo Acuña de la Hoz, por el diseño de la planilla de PEA y QF Constanza Arias Konig del Hospital Militar de Santiago, por datos de la encuesta de recetas.*

*Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Guenter P. y cols. (2015) The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Model Nutrition in Clinical Practice Parenteral Nutrition Safety Task Force, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Nutr Clin Pract. 30:570-576. DOI:10.1177/0884533615591167.
- Mirtallo J. y cols. (2004) Safe Practices for Parenteral Nutrition. JPEN 28: S39. DOI:10.1177/0148607104028006S39.
- Ayers P. y cols. (2014) A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations. JPEN 38(3):296-333. DOI:10.1177/0148607113511992.
- P. Gomis Muñoz y cols. (2007) Consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Nutr Hosp. 22(6):710-19.
- Vincent W. Vanek. (2012) Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi-Trace A.S.P.E.N. Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products Element Working Group and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors Nutr Clin Pract. 27:440-491. DOI: 10.1177/0884533612446706.
- Prescripción electrónica asistida: expectativa frente a experiencia del personal sanitario. Valera Rubio M, Marcos Perez G, Recuero Gálvez L, Martí Gil C, Sanchez Gundín J, Barreda Hernández D. Rev. OFIL 2016,26,4:294-300.
- Siquiera P. y cols. (2015) Development of integrated support software for clinical nutrition. Farm Hosp. 39(5):240-268. DOI:10.7399/fh.2015.39.5.8807.
- Martinez Gabarron J, Sanz Valero J, Wanden Berghe C. (2017) Información System in clínica pharmacy applied to parenteral nutrition management and traceability: systematic review. Farm Hosp. 41(1):89-104. DOI:10.7399/fh.2017.41.1.10610.

# Alteraciones de electrolitos plasmáticos por el uso de medicamentos y consideraciones en la nutrición parenteral

**PESO SOTO I<sup>1</sup>, MIRANDA CAPETANÓPOLUS D<sup>2</sup>**

1 Jefe de Farmacia. Servicio de Farmacia. Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames Iquique (Chile)

2 Servicio de Farmacia. Área Nutrición Clínica Hospital Pediátrico "Dr. Luis Calvo Mackenna". Santiago (Chile)

Fecha de recepción: 03/04/2020 - Fecha de aceptación: 07/09/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210003000016>

Señor Director:

Los pacientes pueden recibir un gran número de prescripciones médicas por diferentes vías de administración: orales, intravenosas, inhalatorias, entre otras, durante su estancia hospitalaria, las que pueden desencadenar alteraciones en los valores de laboratorio, especialmente de los electrolitos plasmáticos. Cambios en ellos pueden resultar en situaciones asintomáticas para el paciente o en manifestaciones cardíacas, neurológicas o renales, de distinta gravedad, que pueden empeorar la(s) patología(s) de base de este y generar incluso la muerte, en el caso de no ser controladas. Las alteraciones de electrolitos pueden ser dadas por: el contenido de estos en la formulación del medicamento, que se relaciona a la composición de la molécula o los diferentes excipientes utilizados en su composición (información no disponible o de difícil acceso)<sup>1-2</sup> y/o por los mecanismos de acción ya sean directos o indirectos de los medicamentos. Los medicamentos pueden ocasionar aumentos o reducciones en los niveles de electrolitos plasmáticos (sodio, potasio, calcio y magnesio).

Esta información debiera considerarse en la prescripción médica, con apoyo del profesional químico farmacéutico, al momento de establecer un plan terapéutico global en el paciente, incluido la prescripción de una nutrición parenteral (NP), ya que esta mezcla posee electrolitos en su formulación, pero que no deben utilizarse para corregir alteraciones electrolíticas en los pacientes, si no, deben estar prescritos de acuerdo a recomendaciones para NP con fin nutricional, en pacientes que no pueden utilizar la vía digestiva o para cubrir requerimientos por diferentes motivos, ya sea quirúrgicos, patología médica, "reposo digestivo", insuficiencia intestinal, entre otras indicaciones.

Una de las funciones del químico farmacéutico dentro del equipo de salud es la monitorización de los tratamientos farmacológicos de los pacientes, por lo que resulta fundamental su participación en el análisis del desequilibrio de electrolitos, verificando la terapia del paciente y pudiendo detectar el o los posibles mecanismos de los medicamentos

involucrados en la alteración(es) electrolítica(s), actuando de forma preventiva o en el caso de manifestarse alteraciones, intervenir precozmente para mantener la efectividad y seguridad de los tratamientos.

Existe poca información con respecto al contenido de electrolitos en las formulaciones farmacéuticas, si bien, esta información se debe declarar de manera obligatoria, en el registro sanitario del medicamento ante la autoridad sanitaria del país respectivo, esto es difícil de obtener, no es de acceso inmediato y no es de uso y conocimiento habitual del equipo clínico. Algunas formas de obtener la información es: estar declarada en el prospecto del medicamento para el paciente o profesional médico (no existe obligatoriedad de ello), o algunas advertencias en los envases, pero que no declaran contenido total de los electrolitos. Otra opción es realizar la consulta al laboratorio fabricante o quien lo comercializa en el país, o también al centro de información de medicamentos de cada nación. En Chile no existe reglamentación a la fecha relacionada al tema, ni en la búsqueda realizada en otros países se observó obligatoriedad en la declaración del contenido de electrolitos en los medicamentos. Consideramos que dada la problemática planteada, se debe avanzar en reglamentar y declarar obligatoriamente los electrolitos de los medicamentos, para conocer si están presentes en la formulación, y esta información emplearla, para analizar la medicación de los pacientes y determinar si la presencia de electrolitos en la formulación y su contenido, son causa de los cambios en los valores de laboratorio. Adicionalmente creemos que está información debiera estar disponible on-line, o en manuales/guías/dossier de fácil acceso, por principios activos y/o laboratorios, información que se analizaría en conjunto con los mecanismos de acción directa o indirecta que presentan los medicamentos y que pudiera influenciar alteraciones en los electrolitos.

En la tabla 1, se observan medicamentos que producen alteraciones electrolíticas, algunos ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual e indicados en diferentes condiciones médicas.

**Tabla 1. Ejemplos de medicamentos utilizados en la práctica clínica y que disminuyen electrolitos plasmáticos**

<b>Medicamentos que producen hiponatremia<sup>3</sup></b> Antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, carbamacepina, ciprofloxacino, clorpropamida, cisplatino, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, desmopresina, fentiazina, haloperidol, ifosfamida, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, imatinib, interferón-alfa, fluoxetina, sertralina, metotrexato, melfalán, oxitocina, oxcarbazepina, opiáceos, vincristina, vinblastina, hidroclortiazida, furosemida	<b>Medicamentos que producen hipokalemia<sup>4-6</sup></b> Gentamicina, tobramicina, neomicina, amikacina, anfotericina B, foscarnet, litio, adrenalina, isoproterenol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, alfa-bloqueantes, glucosa, insulina, tiazidas, furosemida, fluconazol, itraconazol, nifedipino, rifampicina, ácido fólico, vitamina B <sub>12</sub> , cafeína, verapamil
<b>Medicamentos que producen hipocalcemia<sup>7</sup></b> Foscarnet, glucagón, heparina, protamina tetraciclina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, fosfatos, furosemida	<b>Medicamentos que producen hipomagnesemia<sup>8</sup></b> Cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, tacrolimus, furosemida, manitol, hidroclortiazida, glucosa, insulina, gentamicina, vitamina D, amilorida, laxantes, litio, antiácidos

### Recomendaciones para el manejo de medicamentos que produzcan alteraciones electrolíticas y consideraciones en nutrición parenteral

– Evaluar en el paciente de forma preventiva, los efectos farmacológicos que producen los medicamentos en el organismo y su capacidad de alterar los electrolitos plasmáticos, para atenuar o evitar desequilibrio.

– Si se observa alteración(es) electrolítica(s), considerar dentro del análisis, posibles alteraciones electrolíticas dadas por los medicamentos, evaluando su impacto y el origen, ya sea por mecanismos de acción o contenido de electrolitos, en el contexto de la condición clínica del paciente.

– Conocer e identificar los medicamentos más prevalentes que causen alteraciones electrolíticas en los pacientes, y que pudiesen estar involucrados en la terapia.

– Si se conoce el contenido de electrolitos/excipientes en el medicamento(s), calcular en relación al paciente la cantidad total y expresarlo por mg/día, mg/kg/día, mEq/día, mEq/kg/día, u otra unidad según corresponda (incluir toda la medicación, Ej: sueros, nutrición parenteral, entre otros).

– Sugerir ajustar dosis, sustituir o suspender medicamentos que alteren los electrolitos plasmáticos en pacientes que presenten síntomas clínicos con médico tratante, si procede por la condición clínica.

– Monitorizar la alteración electrolítica y su corrección.

– Hacer conciliación farmacéutica de las prescripciones para que no exista duplicidad de fármacos.

– Evaluar la sueroterapia, electrolitos y volúmenes administrados en el paciente en la alteración electrolítica y considerar primero ajustes/cambios de sueroterapia/electrolitos, si el paciente tiene nutrición parenteral.

– No usar nutrición parenteral para corrección electrolítica, y en caso de alteraciones, verificar el contenido de electrolitos

de ella (según recomendaciones de NP para pacientes), ver ajustes de sueroterapia previamente, de suspender o disminuir goteo en la NP, como última alternativa.

– En el caso de alteración electrolítica en paciente usuario de nutrición parenteral, verificar la toma de muestra de los exámenes, y si se utiliza el catéter en donde se administra la NP, verificar lavado de este, para que la muestra no esté falseada por contenido de NP.

– Considerar hemólisis de la muestra, si un resultado está dudoso, repetir antes de definir conducta.

*Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mirchandani J, Arias R. Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Farm Hosp. 2013;37(2):128-134.
2. Campos M, Gallego M, Emúes A, Tutau F. Contenido en magnesio de los medicamentos: ¿tenemos información suficiente? Farm Hosp. 2014;38(6):486-497.
3. Segovia E. Hiponatremia e hipernatremia. Bases de la Medicina Clínica. Escuela de Medicina, Universidad de Chile. 2010;1-19.
4. Iglesias A, Martínez M, Illaro A, Santos A, Ibarra O, García M, et al. Monitorización por el Servicio de Farmacia de pacientes con potasio sérico alterado, relacionándolo con la función renal y la toma de fármacos que alteran el potasio. Farm Hosp. 2002;26(6),335-339.
5. Tejada F. Alteraciones del equilibrio del Potasio: Hipopotasemia. Rev Clín Med Fam. 2008;2(3):129-133.
6. Espejo C. Hipopotasemia e hiperpotasemia. Revista de Actualización Clínica. 2013;39:2029-2035.
7. Cinza S, Nieto E. Hipocalcemia. As Guías de Fisterra. Cuadernos de Atención Primaria. 2005;12:36-40.
8. Rodríguez M. Trastornos del calcio, fósforo y magnesio. Nefrología al día. 2012;20:1-219.



***Si lo que hacemos hoy no es  
un hito en el futuro, es que no es  
suficientemente bueno.***

En Roche buscamos la excelencia, investigando hoy lo que los pacientes necesitarán en el futuro. Porque mejorar la vida de los pacientes es lo que nos mueve y nos motiva. Por eso somos la compañía farmacéutica líder mundial en inversión en I+D. En Roche trabajamos cada día con pasión e integridad, investigando y desarrollando nuevos medicamentos. Y eso nos hace estar muy orgullosos.

**Roche**



EW-47020 - Noviembre 2020

# Creando un futuro en el que las enfermedades sean cosa del pasado

Somos Janssen, Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson.

Nuestro compromiso es proporcionar grandes descubrimientos e innovaciones médicas significativas. Colaboramos con pacientes, cuidadores y profesionales de la salud para que algún día las enfermedades más temidas solo se encuentren en los libros de historia.

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  
*Johnson & Johnson*