

# Butlletí de Prevenició d'Errors de Medicació

de Catalunya

Vol. 10, núm. 2 · maig – agost 2012



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
**Prevenició d'Errors  
de Medicació**  
de Catalunya

- Prevenició d'errors de medicació: ajust de dosi en insuficiència hepàtica.
- Nous sistemes d'administració de nutricions enterals.

## Prevenició d'errors de medicació: ajust de dosi en insuficiència hepàtica ■

**Mar Montes Casas**

Farmacèutica adjunta. SCIAS Hospital de Barcelona

**Icíar Martínez López**

Farmacèutica adjunta. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca

### ■ Introducció

El fetge juga un paper molt important en els processos d'absorció, distribució i eliminació dels fàrmacs i dels seus metabòlits. Paràmetres com el flux sanguini, la unió a proteïnes plasmàtiques i l'excreció biliar, que poden influir en la farmacocinètica dels medicaments, depenen del funcionament normal del fetge.<sup>1</sup>

La malaltia hepàtica afecta, per tant, la farmacocinètica i la dinàmica d'alguns medicaments.<sup>2</sup> Cal assenyalar que el fetge té una gran capacitat metabòlica, per la qual cosa és en la malaltia greu, sobretot en la cirrosi, que els problemes en terapèutica s'incrementen a causa d'una disminució del metabolisme i també d'un increment de la biodisponibilitat oral.<sup>3</sup>

Hi ha més de 100 tipus coneguts d'insuficiència hepàtica (IH) causats per multitud de factors i la cirrosi n'és una de les més importants i més greus. Les causes més freqüents d'IH són:

- Obesitat
- Hepatitis vírica
- Consum d'alcohol
- Genètiques (malaltia de Wilson, hemocromatosi, tirosinèmia, etc.)
- Malalties autoimmunitàries
- Ús de toxines i fàrmacs
- Neoplàsies

### ■ Farmacocinètica en pacients amb funció hepàtica disminuïda

Tot seguit es presenten les afectacions del diferents processos farmacocinètics en cas d'insuficiència hepàtica:

#### Absorció

Els fàrmacs absorbits en el tracte gastrointestinal estan exposats a metabolisme hepàtic i excreció

biliar abans d'accedir a circulació sistèmica (efecte de primer pas). Aquest efecte disminueix en els pacients amb IH.<sup>4</sup>

## Distribució

Només el fàrmac lliure és capaç d'entrar i sortir dels teixits, de manera que la distribució depèn de la unió a cèl·lules sanguínies, proteïnes plasmàtiques i macromolècules. Molts fàrmacs amb elevada unió a albúmina o a  $\alpha$ -1-glicoproteïna àcida tenen una fracció lliure més alta en la IH crònica a causa d'una disminució en la síntesi de proteïnes pel fetge o l'acumulació de compostos endògens com bilirubina, que impedeix que els fàrmacs s'uneixin a proteïnes.

## Eliminació

- Metabolisme

Es produeix una reducció de la depuració i un augment de la semivida del fàrmac. Això és degut a la reducció de la massa cel·lular hepàtica, a la disminució de l'activitat enzimàtica i a la disminució de la captació d'oxigen i fàrmacs a través de l'endoteli. Els isoenzims del citocrom P450 es veuen especialment afectats. Els sistemes de depuració extrahepàtica (ronyons, pulmó, etc.) poden compensar, en part, aquest dèficit.

- Excreció biliar

Hi ha una disminució de substàncies que s'eliminen per aquesta via a causa de la reducció en la secreció i formació de bilis.

- Excreció renal

En els pacients amb IH, s'origina una fallada renal progressiva inexplicable (síndrome hepatorenal). Cal tenir en compte que en aquests pacients les estimacions de la funció renal basades en la depuració de creatinina no són precises pel fet que la metabolització de la creatina a creatinina està afectada.

## ■ Què és la depuració hepàtica (CLH)

Es defineix com el volum de sang del qual el fàrmac és eliminat completament pel fetge en unitat de temps. Així doncs, és una funció del flux de sang hepàtic (QH) i de la taxa d'extracció hepàtica del fàrmac (EH).

CLH = QH EH

Els fàrmacs es poden classificar en funció de l'eficiència del fetge per eliminar-los de la circulació en els grups següents: de taxa d'extracció hepàtica alta, de taxa d'extracció hepàtica baixa o de taxa d'extracció hepàtica intermèdia.

La taxa d'extracció hepàtica va de 0 a 1 (un valor de 0 indicaria que el fetge no elimina el fàrmac i un valor d'1 que elimina tot el fàrmac).<sup>5</sup>

- Taxa d'extracció hepàtica alta (EH > 0,6)

Són fàrmacs amb alt efecte de primer pas per la qual cosa la biodisponibilitat oral és baixa.

En tenir una alta EH, CLH és similar a QH, cosa que significa que la depuració dependrà del flux de sang hepàtic, el qual estarà disminuït en pacients amb cirrosi. A part, en aquests pacients es creen desviacions col·laterals (portosistèmiques), cosa que fa que el fàrmac no estigui exposat als hepatòcits i en disminueixi l'efecte de primer pas.

-Taxa d'extracció hepàtica baixa (EH < 0,3)

Aquests fàrmacs no tenen un gran efecte de primer pas i la depuració hepàtica està influenciada per la unió a proteïnes plasmàtiques i la depuració intrínseca hepàtica.<sup>5</sup> En pacients cirròtics hi ha una baixa concentració d'albúmina, la qual cosa fa que augmenti molt la concentració de fàrmacs amb unió alta a aquesta. Per evitar toxicitat per sobredosificació s'hauria de determinar la concentració lliure per ajustar la pauta posològica (d'això en són exemples la fenitoïna i el valproat). Per als fàrmacs amb baixa unió a proteïnes plasmàtiques, la depuració depèn de la capacitat de l'hepatòcit, motiu pel qual se sol veure reduïda.

- Taxa d'extracció hepàtica intermèdia (0,3 < EH < 0,6)

La biodisponibilitat d'aquests fàrmacs sol ser superior del 40% per la qual cosa l'existència de desviacions portosistèmiques és menys important. La depuració està influenciada per la capacitat metabòlica del fetge i pel flux sanguini.<sup>5</sup>

## ■ Característiques de la malaltia hepàtica

Alguns dels canvis que es produeixen en els malalts hepàtics són:<sup>6</sup>

- Disminució de la quantitat i/o l'activitat enzimàtica de l'hepatòcit. Redueix l'eliminació dels fàrmacs amb baixa fracció d'extracció.

- Disminució de la massa cel·lular. Redueix l'eliminació de fàrmacs amb alta o baixa taxa d'extracció i augmenta la biodisponibilitat oral dels fàrmacs amb alta taxa d'extracció per disminució del seu efecte de primer pas.
- Disminució del flux sanguini hepàtic. Redueix l'eliminació dels fàrmacs amb alta fracció d'extracció.
- Derivació portosistèmica. Augmenta la biodisponibilitat oral dels fàrmacs amb alta taxa d'extracció.
- Capil·larització sinusoïdal. Augmenta la biodisponibilitat oral dels fàrmacs amb alta taxa d'extracció per disminució del seu primer pas hepàtic i, quan afecta l'aportació d'oxigen, redueix l'eliminació dels fàrmacs amb metabolisme oxidatiu.
- Hipoalbuminèmia, hiperbilirubinèmia i disminució de l' $\alpha$ -1-glicoproteïna àcida. Redueix la unió de fàrmacs a proteïnes del plasma, cosa que fa que augmenti la depuració dels fàrmacs amb baixa taxa d'extracció i alta unió a proteïnes plasmàtiques.
- Disminució de la funció renal. Sol passar

de cada un d'aquests paràmetres puntua un valor donant un resultat final que permet classificar el pacient en l'estrat d'ICP baix (grau A: 4-6 punts),

desapercebuda perquè la depuració de creatinina sobrevalora la funció renal en els malalts hepàtics.

Aquesta complexitat en el metabolisme hepàtic dificulta el desenvolupament d'eines que permetin preveure el comportament dels fàrmacs en pacients amb malaltia hepàtica crònica (MHC). A diferència de la insuficiència renal, no hi ha guies o algorismes que serveixin de referència per a la dosificació de fàrmacs en aquests pacients.

## ■ Mesura del grau de malaltia hepàtica crònica

El grau de MHC s'ha de determinar emprant l'índex Child-Pugh (ICP) del pacient, que es determina segons cinc variables: presència d'ascites, presència d'encefalopatia, concentració plasmàtica d'albumina, concentració plasmàtica de bilirubina i temps de protrombina (TP) o índex internacional normalitzat (INR). La presència i el rang

moderat (grau B: 7-9 punts) o elevat (grau C: 10-12 punts), tal com s'observa en la taula següent.<sup>7,8</sup>

**Taula 1. Càlcul de la puntuació índex Child-Pugh**

Mesura	1 punt	2 punts	3 punts	Unitats
<b>Bilirubina (total)</b>	< 34 (< 2)	34-50 (2-3)	> 50 (> 3)	$\mu$ mol/l (mg/dl)
<b>Albumina sèrica</b>	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8	g/l
<b>INR/Temps de protrombina</b>	< 1,7(> 50)	1,71-2,20 (30-50)	> 2,2 (< 30)	Sense unitats (%)
<b>Ascites</b>	Absent	Suprimida amb medicaments	Refractària	Sense unitat
<b>Encefalopatia hepàtica</b>	Absent	Grau I - II (o suprimida amb medicaments)	Grau III - IV (o refractària)	Sense unitat

Un cop s'ha identificat el pacient, el problema consisteix a saber quina recomanació s'ha de donar per a cada fàrmac prescrit. Algunes de les institucions i publicacions que s'indiquen a continuació hi poden ajudar:

- Administració d'Aliments i Medicaments (FDA)<sup>9</sup> i Agència Europea de Medicaments (EMA)<sup>10</sup>:

Aquestes dues agències reguladores recomanen, des de 2003 i 2005, respectivament, realitzar estudis en pacients amb MHC per determinar el comportament dels fàrmacs segons el grau de malaltia hepàtica i poder establir l'ajust de dosi.

- Organització Mundial de la Salut (OMS):

Aquesta institució ha fet una llista dels medicaments contraïndicats en pacients amb IH,<sup>11</sup> però falta per definir si també ho estan en pacients amb funció hepàtica alterada. Se'n pot consultar la llista completa en el document [WHO model formulary 2008](#).

- Publicacions recents:

L'ajust de dosi és un tema controvertit perquè hi ha pocs fàrmacs en els quals estigui establerta la dosi segons Child-Pugh.<sup>12</sup> En una publicació recent, s'ha

realitzat una revisió bibliogràfica que inclou 186 fàrmacs amb recomanacions de dosificació (taula 2). - A la [Revista Española de Enfermedades Digestivas](#) se'n pot consultar la llista completa.<sup>13</sup>

**Taula 2. Recomanacions generals per a dosificar fàrmacs en pacients amb insuficiència hepàtica (basat en Huet<sup>14</sup>, Krähenbühl<sup>15</sup> i Delcò**

Classificació	Grau d'extracció hepàtica	Biodisponibilitat	% d'unió a proteïnes	Recomanacions d'ajust de dosi
1	Alt (> 60%)	< 40%	Qualsevol	Reducció de dosi
2	Intermedi (30-60%)	40-70%	Qualsevol	Dosi inicial: elegir rang baix-normal. Reajust de la dosi de manteniment segons ICP: ICP* A: 50% ICP B: 25% ICP C: monitoratge
3	Baix (< 30%)	> 70%	> 90% < 90%	Monitoratge Reajust de la dosi de manteniment segons ICP: ICP A: 50% ICP B: 25% ICP C: monitoratge
4	Desconegut			

\*ICP: índex Child-Pugh.

## ■ Estudi per a la incorporació a la validació farmacèutica de l'ICP en un hospital de referència

### Fonaments i metodologia de l'estudi:

Per incorporar a la validació farmacèutica l'ajust per alteració de la funció hepàtica necessitem identificar els pacients susceptibles ingressats mitjançant un sistema poblacional que diàriament calculi l'ICP. Aquesta eina es pot dissenyar considerant inicialment les variables analítiques, calculant un ICP modificat, el qual denominarem *índex Child-Pugh analític* (ICPA), que ens permeti identificar els pacients potencials. Així doncs, els que obtinguin una puntuació en ICPA elevada requeriran una valoració posterior per establir el grau real d'alteració hepàtica mitjançant l'avaluació de les variables clíniques d'ascites i d'encefalopatia. Per tant, l'ICPA ens pot servir de primer filtre per incloure els pacients candidats a dosificació per funció hepàtica.

El biaix que podem tenir en emprar aquest índex analític en el cribatge de pacients amb dany hepàtic

potencial es troba en pacients tractats amb anticoagulants dicumarítics orals, pacients amb colelitiasi i pacients desnodrits (falsos positius). D'altra banda, el fet d'emprar només variables analítiques pot donar falsos negatius en pacients del grup B amb síndrome hepatorenal i, per evitar-ho, s'hi afegiria la creatinina com a valor diagnòstic.<sup>16</sup> Un punt de tall superior a 7 elimina la majoria dels pacients sense dany hepàtic real.

### Objectius:

Els objectius d'aquest estudi van ser incorporar a la validació farmacèutica l'ICPA per identificar pacients amb tractaments susceptibles d'ajust de dosi en IH i analitzar les intervencions farmacèutiques realitzades i també el seu grau d'acceptació.

### Resultats:

Aquest estudi es va realitzar a l'Hospital Son Espases, de Palma (Mallorca), i va ser un estudi obert, prospectiu, d'intervenció farmacèutica i de sis mesos de durada (setembre 2009-febrer 2010). S'hi van incloure els pacients ingressats majors de 18 anys amb almenys un fàrmac prescrit susceptible d'ajust per IH i amb un ICPA en una analítica prèvia superior o igual a 7 o bé amb un ICPA superior a 6 i creatinina

sèrica superior a 1,5 mg/dl o filtrat glomerular per MDRD inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (*modification of diet in renal disease*) per no perdre els pacients amb síndrome hepatorenal.

Els pacients exclosos pertanyien als serveis de Reanimació, Urgències i l'Àrea Maternoinfantil o tenien alguna de les condicions que podien donar un fals positiu (tractament amb dicumarínics, pacients desnodrits o pacients amb colèstasi).

Les recomanacions d'ajust de fàrmacs, de contraindicació, monitoratge i "ús amb precaució" a IH es van dur a terme segons la revisió realitzada prèviament.<sup>13</sup>

Dels 72 pacients que van complir els criteris d'inclusió se'n van confirmar 53 a través de l'avaluació clínica posterior, mitjançant la qual es va comprovar la presència/absència d'ascites i/o l'encefalopatia. La majoria dels pacients tenien ICPA 7 (56,9%) i els serveis implicats van ser el de Digestiu (59%), Medicina Intensiva (16,4%) i Medicina Interna-Malalties Infeccioses (6,6%).

El total d'intervencions farmacèutiques realitzades van ser 105, que es van distribuir en 32 intervencions d'identificació i seguiment per descompensació greu (28 pacients) i 73 recomanacions de dosificació (30 pacients).

El grau d'acceptació global de les intervencions per part del clínic responsable del pacient va ser del 70%.

## Conclusions:

- Aquests resultats ratifiquen la necessitat d'unificar criteris de dosificació i d'elaboració de guies d'ajust de fàrmacs que ajudin el metge o farmacèutic en la presa de decisions davant d'un pacient amb MHC.

- El farmacèutic pot jugar un paper important en aquest camp augmentant la seguretat d'ús de medicaments ja que s'ha demostrat que la seva intervenció és àmpliament acceptada pel col·lectiu mèdic.

## Conflicte d'interès

*Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.*

## Bibliografia

1. Verbeeck R. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64:1147-61.
2. Sola Md, Pagán FT, García EM et al. Fármacos en insuficiencia renal y hepática. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla la Mancha*. 2011; XII (1).
3. Speight TM, Holford NHG, editors. *Avery's drug treatment*. 4th Ed: Auckland: Adis international, 1997.
4. Yogartnam D, Millar M, Smith B. The effects of liver and renal dysfunction on the pharmacokinetics of sedatives and analgesics in the critically ill patient. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2005; 17:245-50.
5. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R et al. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug safety*. 2005; 28(6):529-45.
6. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 4ª Ed: Barcelona: Masson SA, 2004.
7. Child CG, Turcotte JG. *Surgery and portal hypertension*. A: *The Liver and Portal Hypertension*, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964:50.
8. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646.
9. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. A: *Committee for Medicinal Products for Human Use*, editor. 2005.
10. *Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling*. 2003.
11. *WHO model formulary 2008*. A: Marc C. Stuart MKSRH, editor. 2008.
12. 12 Spray JW, Willett K, Chase D, Sindelar R, Connelly S. Dosage adjustment for hepatic dysfunction based on Child-Pugh scores. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(7):690, 692-3.
13. Periañez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2012; 104(4): 165-84.
14. Huet PM, Villeneuve JP. Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3:913-8.
15. Krähenbühl S, Reichen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in cirrhosis. *Medicine*. 2002; 30:24-7.
16. Verbeeck RK, Horsmans Y. Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharm World Sci* 1998; 20(5):183-92.

# Prevenció d'errors en els sistemes d'administració de nutricions enterals ■

**Marta Massanés**

Programa de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya

Com a part d'un programa de millora continuada i en resposta a peticions de la comunitat sanitària, la Medical Nutrition International Industry (MNI) ha promogut a nivell europeu el llançament d'un nou sistema de connexió per sondes enterals que ajuda a evitar connexions incorrectes entre sistemes d'administració de nutrició enteral i intravenosa (IV).

La MNI és una associació comercial internacional d'empreses subministradores de productes i serveis de suport del tractament i la rehabilitació de pacients mitjançant la utilització adequada de solucions especialitzades que s'administren per via enteral i parenteral. Es va constituir el 2006 i consta de sis membres: Abott Nutrition, Baxter, B. Braun, Fresenius Kabi, Nestlé Health Science i Nutritia Advanced Medical Nutrition.

Els sistemes de connexió ENLock i ENPlus són específics per a nutrició enteral i estan dissenyats perquè siguin incompatibles amb els sistemes d'administració IV amb connexions Luer, fet que augmenta la seguretat dels pacients, tant en l'hospital com en l'àmbit domèstic.

El sistema de connexió ENLock inclou un connector per equips d'administració enteral així com un

embut per les sondes d'alimentació nasogàstriques i PEG. Les xeringues ENLock i els accessos per medicaments ENLock no permeten la connexió de vies IV d'entrada o sortida.



**Sistema de connexió ENLock**

El sistema de connexió ENPlus inclou un connector en forma de signe més (+) acoblat a equips d'administració enteral així com un accés en forma de signe més (+) corresponent situat en els recipients d'alimentació.



**Sistema de connexió ENPlus**

Ben aviat, aquests sistemes seran comercialitzats per la majoria dels fabricants de dispositius mèdics de nutrició enteral a Europa.

## **Conflicte d'interès**

*L'autora declara que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.*

## **Bibliografia**

<http://medicalnutritionindustry.com/news/8/enlock-and-enplus-a-new-era-of-enteral-nutrition-connections-and-a-step-forward-in-patient-safety>

# V Jornada Monogràfica de Seguretat del Pacient i Medicaments. “10 anys impulsant la seguretat en l’ús del medicament” ■

El proper 20 de novembre tindrà lloc la V Jornada Monogràfica de Seguretat del Pacient i Medicaments, organitzada pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i la Societat Catalana de Farmàcia Clínica. Enguany s’ha cregut oportú centrar la Jornada bianual en la celebració dels deu anys del Programa.

El programa dissenyat pel Comitè Científic aborda com es va gestar el “Programa de prevenció d’errors de medicació de Catalunya”, de quina manera ha evolucionat la cultura de la seguretat en el decurs d’aquests anys i quines són les perspectives de futur en l’actual context del sistema sanitari de salut.

La Jornada va dirigida a tots els professionals sanitaris, ja siguin metges, infermeres o farmacèutics, interessats en el camp de la seguretat en l’ús del medicament. Us animem a assistir-hi i a participar-hi activament.

Trobareu més informació a <http://medicaments.gencat.cat>

© 2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

**Director:** Carles Constante

**Subdirectora:** Neus Rams

**Conflicte d’interès.** Els membres del Comitè Editorial declaren no tenir cap conflicte d’interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d’aquest butlletí.

**Comitè editorial:** Maite Alay, Tomàs Casasín, Maria José Gaspar, Carmen Lacasa i Marta Massanés

**Subscripcions:** Si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l’adreça electrònica [errorsmedicacio@gencat.cat](mailto:errorsmedicacio@gencat.cat) indicant el vostre nom i l’adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

ISSN 2013-3065

[www.errorsmedicacio.org](http://www.errorsmedicacio.org)  
<http://medicaments.gencat.cat>