

Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña

Vol. 10, núm. 2 · mayo – agosto 2012



Boletín de
Prevención de Errores
de Medicación
de Cataluña

- Prevención de errores de medicación: ajuste de dosis en insuficiencia hepática
- Nuevos sistemas de administración de nutriciones enterales

Prevención de errores de medicación: ajuste de dosis en insuficiencia hepática

Mar Montes Casas

Farmacéutica adjunta. SCIAS Hospital de Barcelona

Icía Martínez López

Farmacéutica adjunta. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca

■ Introducción

El hígado juega un papel muy importante en los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos y de sus metabolitos. Parámetros como el flujo sanguíneo, la unión a proteínas plasmáticas y la excreción biliar, que pueden influir en la farmacocinética de los medicamentos, dependen del normal funcionamiento del hígado.¹

La enfermedad hepática va a afectar, por tanto, a la farmacocinética y a la dinámica de algunos medicamentos.² Cabe señalar que el hígado tiene una gran capacidad metabólica, por lo que es en la enfermedad severa, sobre todo en la cirrosis, en la que los problemas en terapéutica se incrementan

debido a una disminución del metabolismo y/o a un incremento de la biodisponibilidad oral.³

Existen más de 100 tipos conocidos de insuficiencia hepática (IH) causados por multitud de factores, siendo la cirrosis una de las más importantes y más graves. Las causas de IH más frecuentes son:

- Obesidad
- Hepatitis viral
- Consumo de alcohol
- Genéticas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis, tirosinemia, etc.)
- Enfermedades autoinmunes
- Uso de toxinas y fármacos
- Neoplasias

■ Farmacocinética en pacientes con función hepática disminuida

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

Absorción

Los fármacos absorbidos en el tracto gastrointestinal están expuestos a metabolismo hepático y excreción biliar antes de acceder a circulación sistémica (efecto

de primer paso). Este efecto disminuye en los pacientes con IH.⁴

Distribución

Sólo el fármaco libre es capaz de entrar y salir de los tejidos, por lo que la distribución depende de la unión a células sanguíneas, proteínas plasmáticas y macromoléculas. Muchos fármacos con elevada unión a albúmina o a α -1-glicoproteína ácida tienen una fracción libre más alta en la IH crónica debido a una disminución en la síntesis de proteínas por el hígado o a la acumulación de compuestos endógenos como bilirrubina, que impide que los fármacos se unan a proteínas.

Eliminación

- Metabolismo

Se produce una reducción del aclaramiento y un aumento de la semivida del fármaco. Esto es debido a la reducción de la masa celular hepática, a la disminución de la actividad enzimática y a la disminución de la toma de oxígeno y fármacos a través del endotelio. Las isoenzimas del citocromo P450 se ven especialmente afectadas. Los sistemas de aclaramiento extrahepático (riñones, pulmón, etc.) pueden compensar, en parte, este déficit.

- Excreción biliar

Existe una disminución de sustancias que se eliminan por esta vía debido a la reducción en la secreción y la formación de bilis.

- Excreción renal

En los pacientes con IH, se origina un fallo renal progresivo inexplicable (síndrome hepatorenal). Hay que tener en cuenta que en estos pacientes las estimaciones de la función renal basadas en el aclaramiento de creatinina no son precisas debido a que la metabolización de la creatinina está afectada.

■ Qué es el aclaramiento hepático (CLH)

Se define como el volumen de sangre del cual el fármaco es eliminado completamente por el hígado en unidad de tiempo. Así pues es una función del flujo de sangre hepático (QH) y de la tasa de extracción hepática del fármaco (EH).

$$CL_H = Q_H \cdot E_H$$

Los fármacos pueden clasificarse en función de la eficiencia del hígado para eliminarlos de la

circulación en los grupos siguientes: de alta tasa de extracción hepática, de baja tasa de extracción hepática o de tasa de extracción hepática intermedia.

La tasa de extracción hepática va de 0 a 1 (un valor de 0 indicaría que el hígado no elimina el fármaco y un valor de 1 que elimina todo el fármaco).⁵

- Alta tasa de extracción hepática ($E_H > 0,6$)

Son fármacos con alto efecto de primer paso por lo que la biodisponibilidad oral es baja.

Al tener una alta EH, CLH es similar a QH, lo que significa que el aclaramiento dependerá del flujo de sangre hepático, estando éste disminuido en pacientes con cirrosis. A parte, en estos pacientes se crean desviaciones colaterales (portosistémicas), lo que hace que el fármaco no esté expuesto a los hepatocitos y disminuya el efecto de primer paso.

- Baja tasa de extracción hepática ($E_H < 0,3$)

Estos fármacos no tienen un gran efecto de primer paso y el aclaramiento hepático está influenciado por la unión a proteínas plasmáticas y el aclaramiento intrínseco hepático.⁵ En pacientes cirróticos hay una baja concentración de albúmina, lo que hace que aumente mucho la concentración de fármacos con alta unión a ésta. Para evitar toxicidad por sobredosificación se debería determinar la concentración libre para ajustar la pauta posológica (ejemplos de ello son la fenitoína y el valproato). Para los fármacos con baja unión a proteínas plasmáticas el aclaramiento depende de la capacidad del hepatocito, por lo que suele estar reducido.

- Tasa de extracción hepática intermedia ($0,3 < E_H < 0,6$)

La biodisponibilidad de estos fármacos suele ser superior del 40% por lo que la existencia de desviaciones portosistémicas es menos importante. El aclaramiento está influido por la capacidad metabólica del hígado y por el flujo sanguíneo.⁵

■ Características de la enfermedad hepática

Algunos de los cambios que se producen en los enfermos hepáticos son.⁶

- Disminución de la cantidad y/o la actividad enzimática del hepatocito. Reduce la eliminación de los fármacos con baja fracción de extracción.

- Disminución de la masa celular. Reduce la eliminación de fármacos de alta o baja tasa de extracción y aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta tasa de extracción por disminución de su efecto de primer paso.
- Disminución del flujo sanguíneo hepático. Reduce la eliminación de los fármacos con alta fracción de extracción.
- Derivación portosistémica. Aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta tasa de extracción.
- Capilarización sinusoidal. Aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta tasa de extracción por disminución de su primer paso hepático y, cuando afecta al aporte de oxígeno, reduce la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo.
- Hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y disminución de la α 1-glucoproteína ácida. Reduce la unión de fármacos a proteínas del plasma, lo que aumenta el aclaramiento de los fármacos con baja tasa de extracción y alta unión a proteínas plasmáticas.
- Disminución de la función renal. Suele pasar desapercibida porque el aclaramiento de creatinina

sobrealora la función renal en los enfermos hepáticos.

Esta complejidad en el metabolismo hepático dificulta el desarrollo de herramientas que permitan prever el comportamiento de los fármacos en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC). A diferencia de la insuficiencia renal, no hay guías o algoritmos que sirvan de referencia para la dosificación de fármacos en estos pacientes.

■ Medición del grado de enfermedad hepática crónica

El grado de EHC se debe determinar empleando el índice Child-Pugh (ICP) del paciente, que se determina según cinco variables: presencia de ascitis, presencia de encefalopatía, concentración plasmática de albúmina, concentración plasmática de bilirrubina y tiempo de protrombina (TP) o índice internacional normalizado (INR). La presencia y el rango de cada uno de estos parámetros puntúa un valor dando un resultado final que permite clasificar al paciente en el estrato de ICP bajo (grado A: 4-6 puntos), moderado (grado B: 7-9 puntos) o elevado (grado C: 10-12 puntos), tal como se observa en la tabla siguiente.^{7,8}

Tabla 1. Cálculo de la puntuación índice Child-Pugh

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina (total)	< 34 (< 2)	34-50 (2-3)	> 50 (> 3)	μ mol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8	g/l
INR/Tiempo de protrombina	< 1,7 (> 50)	1,71-2,20 (30-50)	> 2,2 (< 30)	Sin unidades (%)
Ascitis	Ausente	Suprimida con medicamentos	Refractaria	Sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con medicamentos)	Grado III-IV (o refractaria)	Sin unidad

Una vez se ha identificado al paciente, el problema radica en saber qué recomendación dar para cada fármaco prescrito. Algunas de las instituciones y publicaciones que se indican a continuación pueden ayudarnos a ello:

- Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)⁹ y Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹⁰:

Estas dos agencias reguladoras recomiendan, desde el 2003 y el 2005, respectivamente, realizar estudios

en pacientes con EHC para determinar el comportamiento de los fármacos según el grado de enfermedad hepática y poder establecer el ajuste de dosis.

- Organización Mundial de la Salud (OMS):

Esta institución ha hecho la lista de los medicamentos contraindicados en pacientes con IH,¹¹ pero falta por definir si también lo están en pacientes con función hepática alterada. Puede

consultarse la lista completa en el documento *WHO model formulary 2008*.

- Publicaciones recientes:

El ajuste de dosis es un tema controvertido porque hay pocos fármacos en los cuales esté establecida la

dosis según Child-Pugh.¹² En una reciente publicación, se ha realizado una revisión bibliográfica que incluye 186 fármacos con recomendaciones de dosificación (tabla 2).

En la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* puede consultarse la lista completa.¹³

Taula 2. Recomendaciones generales para dosificar fármacos en pacientes con insuficiencia hepática (basado en Huet¹⁴, Krähenbühl¹⁵ y Delcò)

Classificación	Grado de extracción hepática	Biodisponibilidad	% de unión a proteínas	Recomendaciones de ajuste de dosis
1	Alto (> 60%)	< 40%	Cualquiera	Reducción de dosis
2	Intermedio (30-60%)	40-70%	Cualquiera	Dosis inicial: elegir rango bajo-normal. Reajuste de la dosis de mantenimiento según ICP: ICP* A: 50% ICP B: 25% ICP C: monitorage
3	Bajo (< 30%)	> 70%	> 90% < 90%	Monitorage Reajuste de la dosis de mantenimiento según ICP: ICP A: 50% ICP B: 25% ICP C: monitorage
4	Desconocido			

*ICP: índice Child-Pugh.

■ Estudio para la incorporación a la validación farmacéutica del ICP en un hospital de referencia

Fundamentos y metodología del estudio:

Para incorporar a la validación farmacéutica el ajuste por alteración de la función hepática necesitamos identificar los pacientes susceptibles ingresados mediante un sistema poblacional que diariamente calcule el ICP. Esta herramienta se puede diseñar considerando inicialmente las variables analíticas, calculando un ICP modificado, al que denominaremos *índice Child-Pugh analítico* (ICPA), que nos permita identificar a los potenciales pacientes. Así, los que obtengan una puntuación en ICPA elevada requerirán de una posterior valoración para establecer el grado real de alteración hepática, evaluando las variables clínicas de ascitis y de

encefalopatía. Por tanto, el ICPA nos puede servir de primer filtro para incluir los pacientes candidatos a dosificación por función hepática.

El sesgo que podemos tener al emplear este índice analítico en el cribado de pacientes con potencial daño hepático se encuentra en pacientes tratados con anticoagulantes dicumarínicos orales, pacientes con colelitiasis y pacientes desnutridos (falsos positivos). Por otro lado, el emplear sólo variables analíticas puede dar falsos negativos en pacientes del grupo B con síndrome hepatorenal y, para evitarlo, la creatinina se añadiría como valor diagnóstico.¹⁶ Un punto de corte superior a 7 elimina la mayoría de los pacientes sin daño hepático real.

Objetivos:

Los objetivos del presente estudio fueron incorporar a la validación farmacéutica el ICPA para identificar pacientes con tratamientos susceptibles de ajuste de

dosis en IH y analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas así como el grado de aceptación de las mismas.

Resultados:

Este estudio se realizó en el Hospital Son Espases, de Palma (Mallorca), y fue un estudio abierto, prospectivo, de intervención farmacéutica y de seis meses de duración (septiembre 2009-febrero 2010). Se incluyeron los pacientes ingresados mayores de 18 años con al menos un fármaco prescrito susceptible de ajuste por IH y con un ICPA en una analítica previa superior o igual a 7 o bien con un ICPA superior a 6 y creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl o filtrado glomerular por MDRD inferior a 30 ml/min/1,73 m² (*modification of diet in renal disease*) para no perder los pacientes con síndrome hepatorenal.

Los pacientes excluidos pertenecían a los servicios de Reanimación, Urgencias y el Área Materno-Infantil o tenían alguna de las condiciones que podían dar un falso positivo (tratamiento con dicumarínicos, pacientes desnutridos o pacientes con colestasis).

Las recomendaciones de ajuste de fármacos, de contraindicación, monitorización y "uso con precaución" en IH se llevaron a cabo según la revisión realizada previamente.¹³

De los 72 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se confirmaron 53 a través de la evaluación clínica posterior, mediante la cual se comprobó la presencia/ausencia de ascitis y/o la encefalopatía. La mayoría de los pacientes tenían ICPA 7 (56,9%) y los servicios implicados fueron el de Digestivo (59%), Medicina Intensiva (16,4%) y Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas (6,6%).

El total de intervenciones farmacéuticas realizadas fueron 105, que se distribuyeron en 32 intervenciones de identificación y seguimiento por descompensación grave (28 pacientes) y 73 recomendaciones de dosificación (30 pacientes).

El grado de aceptación global de las intervenciones por parte del clínico responsable del paciente fue del 70%.

Conclusiones:

- Estos resultados ratifican la necesidad de unificar criterios de dosificación y elaboración de guías de ajuste de fármacos que ayuden al médico o farmacéutico en la toma de decisiones ante un paciente con EHC.

- El farmacéutico puede jugar un papel importante en este campo aumentando la seguridad de uso de medicamentos ya que se ha demostrado que su intervención es ampliamente aceptada por el colectivo médico.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

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.

Prevención de errores en los sistemas de administración de nutriciones enterales ■

Marta Massanés

Programa de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña

Como parte de un programa de mejora continuada y en respuesta a peticiones de la comunidad sanitaria, la Medical Nutrition International Industry (MNI) ha promovido a nivel europeo el lanzamiento de un nuevo sistema de conexión para sondas enterales que ayuda a evitar conexiones incorrectas entre sistemas de administración de nutrición enteral y intravenosa (IV).

La MNI es una asociación comercial internacional de empresas suministradoras de productos y servicios de soporte del tratamiento y la rehabilitación de pacientes mediante la utilización adecuada de soluciones especializadas que se administran por vía enteral y parenteral. Se constituyó el 2006 y consta de seis miembros: Abbott Nutrition, Baxter, B. Braun, Fresenius Kabi, Nestlé Health Science y Nutritia Advanced Medical Nutrition.

Los sistemas de conexión ENLock y ENPlus son específicos para nutrición enteral y están diseñados porque sean incompatibles con los sistemas de administración IV con conexiones Luer, hecho que aumenta la seguridad de los pacientes, tanto en el hospital como en el ámbito doméstico.

El sistema de conexión ENLock incluye un conector para equipos de administración enteral así como un embudo para las sondas de alimentación nasogástricas y PEG. Las jeringas ENLock y los accesos para medicamentos ENLock no permiten la conexión de vías IV de entrada o salida.



Sistema de conexión ENLock

El sistema de conexión ENPlus incluye un conector en forma de signo más (+) acoplado a equipos de administración enteral, así como un acceso en forma de signo más (+) correspondiente situado en los recipientes de alimentación.



Sistema de conexión ENPlus

Próximamente, estos sistemas serán comercializados por la mayoría de los fabricantes de dispositivos médicos de nutrición enteral a Europa.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

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

V Jornada Monográfica de Seguridad del Paciente y Medicamentos. “10 años impulsando la seguridad en el uso del medicamento” ■

El próximo 20 de noviembre tendrá lugar la V Jornada Monográfica de Seguridad del Paciente y Medicamentos, organizada por el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya y la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica. Este año se ha creído oportuno centrar la Jornada bianual en la celebración de los diez años del Programa.

El programa diseñado por el Comité Científico aborda cómo se gestó el "Programa de prevención de errores de medicación de Cataluña", de qué manera ha evolucionado la cultura de la seguridad en el transcurso de estos años y cuáles son las perspectivas de futuro en el actual contexto del sistema sanitario de salud.

La Jornada va dirigida a todos los profesionales sanitarios, ya sean médicos, enfermeras o farmacéuticos, interesados en el campo de la seguridad en el uso del medicamento. Os animamos a asistir y a participar activamente.

Encontrarán más información en <http://medicaments.gencat.cat>

© 2011. Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud

Director: Carles Constante

Subdirectora: Neus Rams

Conflicto de interés. Los miembros del Comité Editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Comité Editorial: Maite Alay, Tomàs Casasín, Maria José Gaspar, Carmen Lacasa y Marta Massanés.

Suscripciones. Puede formalizar su suscripción al boletín a través de la dirección de correo electrónico errorsmedicacio@gencat.cat indicando su nombre y la dirección de correo electrónico donde quiere recibirlo.

ISSN 2013-3065

www.errorsmedicacio.org
<http://medicaments.gencat.cat>