

1

2014



MONOGRAFÍAS DE FARMACIA HOSPITALARIA

# NUEVOS HORIZONTES PROFESIONALES

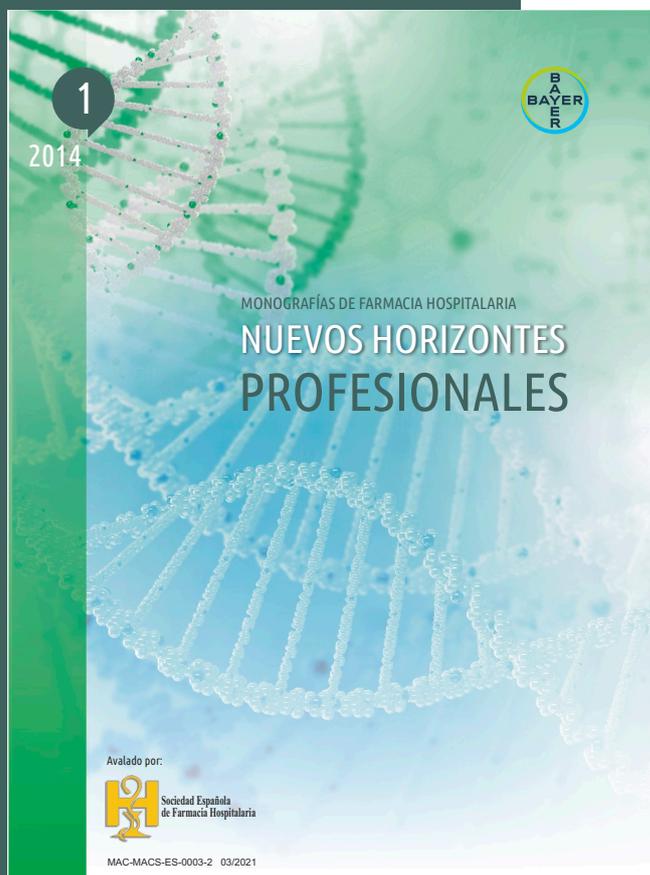
Avalado por:



Sociedad Española  
de Farmacia Hospitalaria

# Monografías de Farmacia Hospitalaria

Año 2014 Número 1



Edita:  
**BAYER HISPANIA, S.L.**  
Sociedad Unipersonal  
Avda. Baix Llobregat, 3-5  
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)  
C.I.F. Nº B08193013

ISBN: 978 84 695 9995 2  
DL B 8147-2014

Reservados todos los derechos.  
Esta publicación no puede ser  
reproducida o transmitida, total o  
parcial, por cualquier medio  
(electrónico, mecánico,  
fotocopia, reimpresión, etc.) sin  
autorización expresa del editor.

**Monografías de Farmacia Hospitalaria** no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores.

1

MONOGRAFÍAS DE FARMACIA HOSPITALARIA

# NUEVOS HORIZONTES PROFESIONALES

Número coordinado por:

**José Luis Poveda Andrés**

Presidente de la Sociedad Española  
de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

## Consejo editorial

**Miguel Ángel Calleja Hernández**

Jefe de Servicio de Farmacia. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Intercentros Interniveles Granada. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Ana Clopés Estela**

Dirección Programa Política Medicamento. Institut Català d'Oncologia. Barcelona

**Olga Delgado Sánchez**

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma

**Alicia Herrero Ambrosio**

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Guadalupe Piñeiro Corrales**

Jefe de Servicio de Farmacia. Area de Xestión Integrada Vigo. Vigo

**José Luis Poveda Andrés**

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

# SUMARIO

## Prólogo

Pilar Farjas Abadía

## Presentación

José Luis Poveda Andrés

## Cómo funcionan las monografías

12

### 1. Nuevos horizontes en la terapia individualizada

Javier Milara Payá,  
Azucena Aldaz Pastor

1. Introducción
2. Medicina personalizada en las enfermedades autoinmunitarias
3. Medicina personalizada en el trasplante
4. Medicina personalizada en la patologías viral
5. Medicina personalizada en la patología cardiorrespiratoria
6. Medicina personalizada en la analgesia
7. Medicina personalizada en el cáncer
8. Medicina personalizada en neurología
9. Medicina personalizada en psiquiatría
10. Bibliografía



44

## 2. Bases para la continuidad asistencial en farmacoterapia

Marisol Ucha Samartín  
Nuria Iglesias Álvarez

1. Introducción
2. Justificación
3. Análisis estratégico
4. Conclusiones
5. Bibliografía

66

## 3. Atención Farmacéutica basada en la evidencia

Oreto Ruiz Millo,  
Mónica Climente Martí

1. Evolución de la farmacia: del medicamento al paciente
2. Evidencia de la práctica farmacéutica orientada al paciente
3. Perspectivas de futuro
4. Bibliografía

90

## 4. Salud 2.0: un nuevo reto para la farmacia hospitalaria

Luis Carlos Fernández Lisón,  
Emilio Monte Boquet,  
Juan Carlos Juárez Giménez

1. El paso de pacientes a e-pacientes
2. El concepto y las herramientas 2.0
3. Nuevas perspectivas de información biomédica en el entorno 2.0
4. Cambio del paradigma de comunicación de los profesionales sanitarios y de los pacientes
5. La Salud 2.0. como herramienta de educación para profesionales sanitarios
6. Farmacia hospitalaria 2.0
7. Bibliografía

# Prólogo



**Pilar Farjas Abadía**

Secretaria General de Sanidad y Consumo,  
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales  
e Igualdad

Me es especialmente grato realizar esta aportación para la publicación “Monografías de Farmacia Hospitalaria. Nuevos horizontes profesionales”.

Todos conocemos la importancia que los nuevos tratamientos tienen en la sociedad actual. Las nuevas terapias han tenido un efecto sin precedentes sobre la calidad de vida de muchos de nuestros pacientes que, en otra época, tenían ante sí un pronóstico poco o nada favorable, con tasas de incapacidad o discapacidad muy elevadas. Hoy podemos decir, con orgullo, que la funcionalidad y calidad de vida de numerosos pacientes ha mejorado ostensiblemente.

A nadie se le puede escapar que este beneficio va ligado a un fuerte aumento del gasto hospitalario por la adquisición de estos fármacos, cuyos precios sitúan el coste anual de tratamiento por paciente en decenas de miles de euros. Es fácil comprender la tensión financiera a la que se ven sometidas las direcciones de los hospitales, y por extensión los responsables en el nivel autonómico, cuando han de hacer frente a esta demanda.

Lo que empezó siendo un tratamiento excepcional y limitado a determinadas subpoblaciones de pacientes se ha ampliado como resultado de la experiencia clínica y, por tanto, nuestros hospitales demandan de año en año más envases de medicamentos biológicos para tratar sus enfermedades. Nos situamos, por tanto, ante una demanda creciente de medicamentos súper especializados que, por definición, tienen alto precio y cuyas características limitan su intercambiabilidad.

La Administración sanitaria viene demostrando su compromiso inequívoco con la innovación y las necesidades de los pacientes financiando estos medicamentos biológicos y sus nuevas indicaciones.

Los profesionales de la Farmacia Hospitalaria tienen una gran responsabilidad, tanto en el control del gasto como en facilitar la incorporación de las novedades farmacológicas realmente útiles y con un valor añadido, identificando al colectivo de pacientes concreto en el que resultan de interés. Es una labor tremendamente importante, sobre todo porque ahora tenemos unos recursos escasos y muy limitados, y porque las decisiones que toman afectan directamente a los pacientes y, de hecho, se decide y selecciona qué pacientes en concreto se van a beneficiar o no de una innovación.

Pero los servicios de Farmacia Hospitalaria también están teniendo un protagonismo relevante en la gestación y desarrollo de políticas europeas de actualización de normativas sobre ensayos clínicos. En España estamos en proceso de actualizar el Real Decreto de ensayos clínicos, dotándonos de un marco jurídico que facilite, agilice y haga más transparente la puesta en marcha de estudios en nuestro país, eliminándose trabas administrativas.

Igualmente, Europa ha definido el papel crucial de los farmacéuticos de hospital en la labor de farmacovigilancia, que supone una garantía más para los usuarios.

Pero también se están produciendo otros cambios relevantes en el sistema sanita-

rio que están impactando directamente en los servicios de Farmacia. Así, por ejemplo, el Real Decreto de Troncalidad, que saldrá próximamente, tendrá en cuenta este trabajo de excelencia y, además, favorecerá el continuo necesario que debe presidir la atención sanitaria, incorporando cauces de comunicación entre la Farmacia Hospitalaria y la Farmacia de Atención Primaria (AP).

No nos faltan desafíos a corto y largo plazo. Todos debemos aunar esfuerzos en pos del objetivo común: tratar de la mejor forma a nuestros pacientes y hacerlo a coste sostenible que nos permita disfrutar de una sanidad Pública, Universal, de Calidad y Equitativa en toda España.

La responsabilidad de todos es contribuir a dar estabilidad, sosiego, criterio, racionalidad y generar lealtad en el Sistema Nacional de Salud.

El momento nos exige firmeza y compromiso para anteponer los generales. Todos, tenemos retos ineludibles a los que sólo lograremos hacer frente mediante la coordinación de nuestras capacidades. Unos prescriptores y unos dispensadores expertos, concienciados del valor y efecto de sus decisiones terapéuticas, son imprescindibles para que la gestión logística y clínica de los suministros se efectúe sobre bases de racionalidad.

Sólo así garantizaremos la mejor Sanidad a los españoles de hoy y a los de mañana.

# Presentación



**José Luis Poveda Andrés**  
Presidente Sociedad Española  
de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Avanzar en los nuevos horizontes profesionales para el farmacéutico de hospital no es una elección, es una necesidad. La obligación de adaptarnos a un entorno que cambia constantemente es el único camino posible para mantener competencias y ampliar nuestro marco asistencial. Esta filosofía de trabajo es la que ha generado la doctrina asistencial a lo largo de nuestra corta historia, como farmacéuticos de hospital, y ha sido clave para generar más cuerpo de conocimiento con el que cimentar los avances profesionales.

Entre los retos más relevantes a los que el farmacéutico de hospital va a necesitar adaptar su actividad asistencial cabe citar la medicina personalizada, que representa un cambio conceptual en la farmacoterapia y en el abordaje terapéutico de los pacientes. Su desarrollo e implementación en la cartera de los Servicios de Farmacia es aún muy escaso, pero es importante seguir fomentando las competencias en este campo.

En este marco todavía persiste un importante debate sobre la calidad, la cantidad y el tipo de evidencia para aplicar el debido conocimiento que surge de la farmacogenética a la práctica clínica. Es por tanto más necesario que nunca, sentar unas bases sólidas que permitan un despliegue en los Servicios de Farmacia y catalizar a través del conocimiento el necesario liderazgo de los farmacéuticos de hospital.

En otro contexto, pero con una relevancia estratégica muy importante, se encuentra

el desafío que supone un cambio de modelo asistencial. Un cambio que debe favorecer la continuidad asistencial y donde el farmacéutico del hospital deberá aumentar sus competencias para diseñar el mejor plan terapéutico, más allá del propio ámbito de trabajo.

De hecho, la seguridad en el manejo de los medicamentos y los nuevos modelos de gestión integral son elementos que deben favorecer los procesos de transición farmacoterapéutica y, en este nuevo modelo, el farmacéutico de hospital debe asumir esta función principal que el propio Sistema Nacional de Salud le otorga en todo el contexto asistencial.

El tercer capítulo de la monografía aborda el cambio definitivo de perspectiva que ha tenido el farmacéutico de hospital desde su visión centrada en los medicamentos hasta su evolución con la definitiva orientación clínica al paciente y el compromiso hacia la provisión de un servicio de calidad que debe ser percibido de excelencia por el propio paciente.

Esta práctica farmacéutica orientada hacia el paciente y la concreción metodológica que supone el modelo de atención farmacéutica, necesita también de un análisis crítico, que permita mejorar y normalizar los procesos asistenciales que realiza el farmacéutico de hospital.

Es por ello que el reto no solo es aumentar el modelo con la mejor evolución posible, sino generar investigación que demuestre

el impacto de la actividad farmacéutica en los resultados clínicos, humanísticos y económicos.

No solo cambia el modelo profesional y organizativo y la perspectiva de abordaje terapéutico, sino principalmente está cambiando el modelo tecnológico, con una aceleración que no tiene parangón a lo largo de la historia. Sin duda este cambio de era va a tener consecuencias en el papel de los pacientes y la información biomédica.

Igualmente asistimos a un cambio en el modelo de comunicación entre los profesionales y los pacientes. En consecuencia, se precisa también un cambio en la Farmacia Hospitalaria por cuanto el farmacéutico de hospital deberá poner sus conocimientos al servicio de una necesidad creciente cada vez más conectada en red.

En definitiva, cuatro aproximaciones a cuatro realidades que precisan de un nuevo enfoque y donde es más necesario que nunca avanzar desde las propias competencias profesionales. A este objetivo, sin duda, contribuye esta primera monografía.

Mi agradecimiento a todos los autores y coordinadores de la obra: "Monografías de Farmacia Hospitalaria. Nuevos horizontes profesionales" por el excelente trabajo realizado y por seguir aportando a este modelo de inteligencia colaborativa, que tanto contribuye al desarrollo de la especialidad.

# Cómo funcionan las monografías

Esta monografía presenta un total de cuatro capítulos sobre “Nuevos horizontes profesionales” de diferentes autores, que ofrecen una visión general de un tema de gran interés para la farmacia hospitalaria.

Las siguientes notas pretenden facilitar su consulta de manera sencilla y práctica.

Permite navegar en el índice de los diferentes capítulos de una forma rápida



Pictogramas utilizados en el manual

Avance de páginas por número o de forma lineal





# 1 Nuevos horizontes en la terapia individualizada

Javier Milara Payá, Azucena Aldaz Pastor



## **Javier Milara Payá**

Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia; Fundación de Investigación del Hospital General de Valencia; Departamento de Biotecnología, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia.



## **Azucena Aldaz Pastor**

Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra; Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Navarra, Pamplona.

# Índice

Introducción

Medicina personalizada en las enfermedades autoinmunitarias

Medicina personalizada en el trasplante

Medicina personalizada en la patologías viral

Medicina personalizada en la patología cardiorrespiratoria

Medicina personalizada en la analgesia

Medicina personalizada en el cáncer

Medicina personalizada en neurología

Medicina personalizada en psiquiatría

Bibliografía

# Introducción

La “medicina personalizada” representa un cambio conceptual en la farmacoterapia, según el cual el perfil genético de un individuo determinará el fármaco apropiado o la dosis que debe recibir. En la actualidad, la medicina está abordando este reto con diferentes tecnologías genómicas. En este sentido, la incorporación de la farmacogenética puede conducir a una mejor comprensión de las diferencias interindividuales en la eficacia y en los efectos adversos de los medicamentos, y puede aumentar los beneficios y reducir los riesgos individualmente.

La farmacogenética puede definirse como el estudio de los factores genéticos que afectan a la respuesta a un fármaco y a su posible toxicidad. Existe un considerable solapamiento entre la farmacogenética y la más reciente disciplina denominada farmacogenómica, la cual puede describirse como la aplicación de todo el genoma a la farmacogenética, que tradicionalmente se ha centrado en los efectos de un solo gen. La farmacogenómica también puede extenderse al desarrollo de nuevos fármacos mediante información

genómica previa, como es el caso del recientemente aprobado ivacaftor para la fibrosis quística<sup>1</sup>. Como los términos farmacogenética y farmacogenómica suelen intercambiarse en la literatura, en la presente revisión se utilizará el “farmacogenética” para referirse a ejemplos tanto genómicos como genéticos.

Las bases genéticas de la variación interindividual en la respuesta a los fármacos se han estudiado ampliamente en los últimos 50 años<sup>2</sup>. En la actualidad se reconoce que todos los genes del ser humano están sujetos a gran número de polimorfismos genéticos, los cuales pueden dar lugar a importantes cambios de funcionalidad. Un polimorfismo genético se define por su frecuencia de aparición en una misma población, con más de un alelo o marcador genético en el mismo locus, de tal forma que el alelo menos frecuente se da con una frecuencia mayor del 1%, y las variaciones con frecuencias menores se consideran como mutaciones puntuales.

Aunque muchos polimorfismos no tienen efectos funcionalmente significativos, los

que resultan en alteraciones de la expresión o de la actividad del producto del gen son los que en general se estudian en farmacogenética. La mayoría de los actuales estudios farmacogenéticos se centran en la respuesta o la toxicidad en individuos independientes en lugar de en sujetos relacionados por parentesco familiar. Esto significa que la mayoría de las variantes genéticas examinadas se encuentran con una frecuencia mayor del 1%, en lugar de en variantes raras, como es el caso de los tradicionales estudios genéticos efectuados en enfermedades raras monogénicas. El proyecto HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), así como otras aproximaciones, por ejemplo los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-wide association study*; véase <http://www.genome.gov/gwastudies/> como consulta de todos los GWAS realizados hasta la fecha), han permitido la identificación de un número de factores genéticos nuevos que afectan a la susceptibilidad a diferentes enfermedades. Estos avances también han sido importantes en el área de la farmacogenética, aunque gran parte de nuestro conocimiento sobre los polimorfismos que afectan a la respuesta al fármaco son anteriores. Esto se debe, al menos en parte, al hecho de que en los años 1980-1990 los estudios de clonación permitieron realizar correlaciones de fenotipo-genotipo en la respuesta a los fármacos.

Sin embargo, persiste todavía un importante debate sobre la calidad, la cantidad y el tipo de evidencia necesaria para aplicar dicho conocimiento a la práctica clínica. En la actualidad la epigenética está cobrando cada vez más relevancia, pero aún queda mucho camino de conocimiento por recorrer en este campo. Aunque la mayor parte de los estudios epigenéticos se han realizado en el cáncer, los expertos son conscientes del pa-

pel clave de la epigenética en el mecanismo de acción de los fármacos en general, y de la necesidad de profundizar en los efectos epigenéticos que pueden ejercer distintos componentes de la dieta y que son potencialmente curativos. Existen también cuestiones relevantes acerca de qué marcadores genéticos deberían emplearse para asegurar un beneficio sobre la población general. Igualmente, es importante establecer la relación entre factores genéticos y no genéticos, en particular las interacciones de los fármacos, así como un apropiado y validado algoritmo de dosificación basado en pruebas farmacogenéticas para su uso en clínica. En este sentido cabe destacar la excelente labor que en los últimos años están realizando numerosas sociedades y consorcios científicos a través de la base de datos de farmacogenética *PharmGKB* (<http://www.pharmgkb.org/>). Hoy día *Pharm GKB* es una plataforma de referencia en la farmacogenética, y trata de reunir toda aquella información científica tanto básica como clínica para crear documentos de consenso de implementación clínica sobre farmacogenética. Incluye información de fichas técnicas aprobadas por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos con datos de farmacogenética, tests farmacogenéticos validados y disponibles comercialmente para la aplicación clínica de la farmacogenética, así como guías de dosificación e implementación farmacogenética a través del consorcio de implementación clínica de farmacogenética (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*), que son previamente sometidas a evaluación por la comunidad científica y publicadas en la revista *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Así pues, *PharmGKB* clasifica la evidencia científica farmacogenética en cuatro niveles: 1A, estudios de asociación positivos variante/efecto, reproducidos, con p significativa, de fuerte efecto e implanta-

do en guías de dosificación; 1B: igual que 1A pero no implantado; 2A: estudios de asociación positivos con algún estudio negativo, reproducidos y bien documentados; 2B: igual a 2A pero no bien documentado; 3: asociación positiva en un único estudio no reproducido, o en varios sin significación clara; 4: informe de casos<sup>3</sup>. En la Tabla 1 se muestra una clasificación representativa del nivel de evidencia

farmacogenética disponible para diferentes fármacos según PharmGKB.

La presente monografía se centra en la reciente información de aplicación clínica farmacogenética relevante por grupos terapéuticos como principio de la medicina personalizada.



**Tabla 1.**

Principales ejemplos de evidencia científica en la aplicación de la farmacogenética. Datos extraídos de PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org/>).

Fármaco	Gen	Fenotipo	Nivel de evidencia
Warfarina/acenocumarol	VKORC/CYP2C9	Dosificación	1A/1B
Clopidogrel	CYP2C19	Eficacia	1A
Interferón pegilado	IL-28B	Eficacia	1A
Abacavir	HLA-B*5701	Toxicidad	1A
Alopurinol	HLA-B*58:01	Toxicidad	1A
Mercaptopurina/azatioprina	TPMT	Toxicidad/dosificación	1A
Simvastatina	SLCO1B1	Toxicidad/dosificación	1A
Irinotecán	UGT1A1	Toxicidad/dosificación	3
5-FU/ Capecitabina	DPYD/ TYMS	Toxicidad/ dosificación	1B
Metotrexato	MTHFR	Toxicidad/ dosificación	1B
Tacrolimus	CYP3A5	Relación dosis/ concentración plasmática	1B
Maraviroc	CCR5/gp120	Eficacia	1A
Tamoxifeno	CYP2D6	Eficacia	2A
Metoprolol	CYP2D6	Eficacia/dosificación	3
Ivacaftor	CFTR	Eficacia	1A
Codeína	CYP2D6	Toxicidad/eficacia	1A
Cetuximab	KRAS	Eficacia	1A
Panitumumab	KRAS	Eficacia	1A
Crizotinib	EML4-ALK	Eficacia	1A
Erlotinib/gefitinib	EGFR	Eficacia	1A
Imatinib	ABL1, BCR, FIP1L1, KIT, PDGFRB	Eficacia	1A
Dasatinib	ABL1, BCR	Eficacia	1A
Nilotinib	UGT1A1	Toxicidad/eficacia	3
Trastuzumab, pertuzumab y lapatinib	HER2	Eficacia	1A
Vemurafenib	BRAF	Eficacia	1A

# Medicina personalizada en las enfermedades autoinmunitarias

Quizás el mejor ejemplo de medicina personalizada para los distintos agentes inmunosupresores sea el de las mercaptopurinas. La azatioprina se utiliza como inmunosupresor en diferentes enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal. Una proporción de pacientes (~1 de 178 a 1 de 3.736) con dos alelos (homocigoto) nulos del gen TPMT desarrolla, en ~100% de los casos, una mielosupresión severa. Los pacientes heterocigotos presentan una alta probabilidad de mielosupresión, mientras que aquellos con el genotipo natural de TPMT tienen una baja probabilidad de desarrollar mielosupresión. En este sentido, las Guías de Implementación Clínica de Farmacogenética han desarrollado recientemente un documento de consenso para la dosificación de tiopurinas basado en el genotipado de TPMT (se recomienda consultar referencia<sup>4,5</sup>).

Otro ejemplo a considerar es el del uso de sulfonilureas, como la glibenclamida, en la diabetes mellitus neonatal o la diabetes infantil (MODY, *Maturity Onset Diabetes of the Young*). Una proporción de estos pacientes presenta una mutación en el gen KCNJ11 (Glu23Lys), el cual codifica para los canales de K<sup>+</sup> dependientes de ATP que regulan la secreción de insulina. Los pacientes con esta mutación presentan el canal de K<sup>+</sup> permanentemente abierto con independencia de la cantidad de ATP, por lo que la liberación de insulina se ve reducida. Estos pacientes eran tratados con insulina. Sin embargo, ya que las sulfonilureas, como la glibenclamida, actúan por un mecanismo independiente del ATP para cerrar los canales de K<sup>+</sup>, estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con sulfonilureas con un mejor control de la glucemia que con insulina<sup>6</sup>.

Sin duda, una de las enfermedades autoinmunitarias con mayor número de estudios dedicados a la farmacogenética es la artritis reumatoide, aunque los resultados obtenidos no permiten hoy día una aplicación clínica clara. En este sentido, la farmacogenética del metotrexato se ha evaluado en numerosos estudios, con resultados contradictorios. Tal es el caso de los polimorfismos MTHFR, DHFR y TYMS, así como el de otros asociados a su biodisponibilidad<sup>7-9</sup>. Como alternativa, la aplicación de algoritmos combinados con parámetros clínicos y genéticos ha sido evaluada recientemente por Wessels *et al.*<sup>10</sup>. En este modelo se tienen en cuenta el sexo, la situación del factor reumatoide, el DAS28, el hábito tabáquico y el estado polimórfico de los genes MTHFD1, AMPD1, ITPA y ATIC, y se establece una puntuación de 0 a 11,5 según la cual aquellos pacientes con una puntuación menor o igual de 3,5 tienen una probabilidad de buena respuesta del 95%, y aquellos con una puntuación mayor de 6 tie-

nen un 86% de probabilidades de mala respuesta<sup>10-12</sup>.

En cuanto a la farmacogenética de los fármacos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ), existe abundante literatura, pero como en el caso anterior con algunos datos contradictorios y con una significación estadística débil. Estos resultados obedecen a la complejidad de la enfermedad inflamatoria, poligénica y con múltiples fenotipos, que dificulta la identificación de marcadores genéticos específicos<sup>8,13-15</sup>. Entre los diferentes polimorfismos asociados con la respuesta a los anti-TNF $\alpha$  destacan los situados en la región promotora del gen TNF $\alpha$ <sup>16,17</sup>, así como otros localizados en los genes FCGR3A, PTPRC<sup>18</sup> y PDE3A-SLCO1C1, entre otros<sup>19</sup>. Sin embargo, un GWAS reciente<sup>20</sup> ha determinado un polimorfismo rs6427528 en el gen CD84 como el primer predictor fiable de respuesta al etanercept ( $p = 8 \times 10^{-8}$ ), lo cual sienta las bases para la futura terapia individualizada con los anti-TNF $\alpha$ .

## Medicina personalizada en el trasplante

Actualmente se dispone de información farmacogenética del tacrolimus, el ácido micofenólico/micofenolato de mofetilo, la ciclosporina, el sirolimus y el everolimus<sup>21</sup>. Sin embargo, sólo existen evidencias clínicas derivadas de un ensayo clínico aleatorizado para el tacrolimus en el trasplante renal<sup>22</sup>, en el cual el genotipado de CYP3A5 se ha mostrado útil en la elección de las primeras pautas posológicas como ayuda relevante para alcanzar de forma precoz concentraciones sanguíneas dentro del intervalo terapéutico. No obstante, dicha estrategia de genotipado no se ha relacionado con una reducción de episodios libres de rechazo al injerto<sup>23</sup>. El tacrolimus se metaboliza por vía CYP450, en concreto por las familias CYP3A4 y CYP3A5. La isoforma alélica CYP3A5\*3 da lugar a una variante de empalme (*splicing*) del gen CYP3A5, que a su vez origina una proteína inactiva<sup>24</sup> y conduce por tanto a un aumento de las concentraciones sanguíneas

de tacrolimus<sup>25</sup>. Se han identificado otras variantes, como los alelos CYP3A4\*22 y POR\*28, aunque con una menor relevancia clínica<sup>26,27</sup>.

Así pues, de los pacientes en situación de pretrasplante renal, aquellos portadores de alelos CYP3A5\*1 o CYP3A5\*1\*3 se beneficiarían de un inicio de dosis de 0,3 mg/kg al día, mientras que los portadores de CYP3A5\*3 se beneficiarían de un inicio de dosis de 0,15 mg/kg al día. En un estudio<sup>22</sup>, la dosificación atendiendo al genotipado logró alcanzar concentraciones sanguíneas dentro del intervalo terapéutico (10-15ng/ml) el día 8 posttrasplante en el 75% de los pacientes, frente a los 25 días que tardaron los pacientes con dosificación estándar<sup>22</sup>. Sin embargo, en la actualidad, la monitorización de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y la elección de la dosis mediante la farmacocinética clínica sigue siendo el método de elección.

# Medicina personalizada en la patología viral

La farmacogenética como disciplina de la medicina personalizada para los antivirales es un ejemplo de aplicación clínica. En el año 2008 se publicaron los resultados del ensayo clínico *PREDICT-1*, que mostró la utilidad clínica de genotipar el alelo HLA-B\*5701 como algoritmo de decisión para la administración de abacavir<sup>28</sup>. Las Guías de Implementación Clínica Farmacogenética han desarrollado recientemente un documento de consenso para la dosificación de abacavir, por el cual los pacientes portadores de al menos un alelo HLA-B\*5701 deben ser seleccionados para tratamientos alternativos (Figura 1)<sup>29</sup>.

Otro de los ejemplos recientes es el del maraviroc. Este fármaco actúa uniéndose al receptor acoplado a la proteína G, CCR5, estabilizando el receptor e impidiendo la unión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>30</sup>. Normalmente el VIH-1 se une al correceptor CCR5 (virus R5) o al CXCR4 (virus X4), tras su primera interacción con las células T CD4.

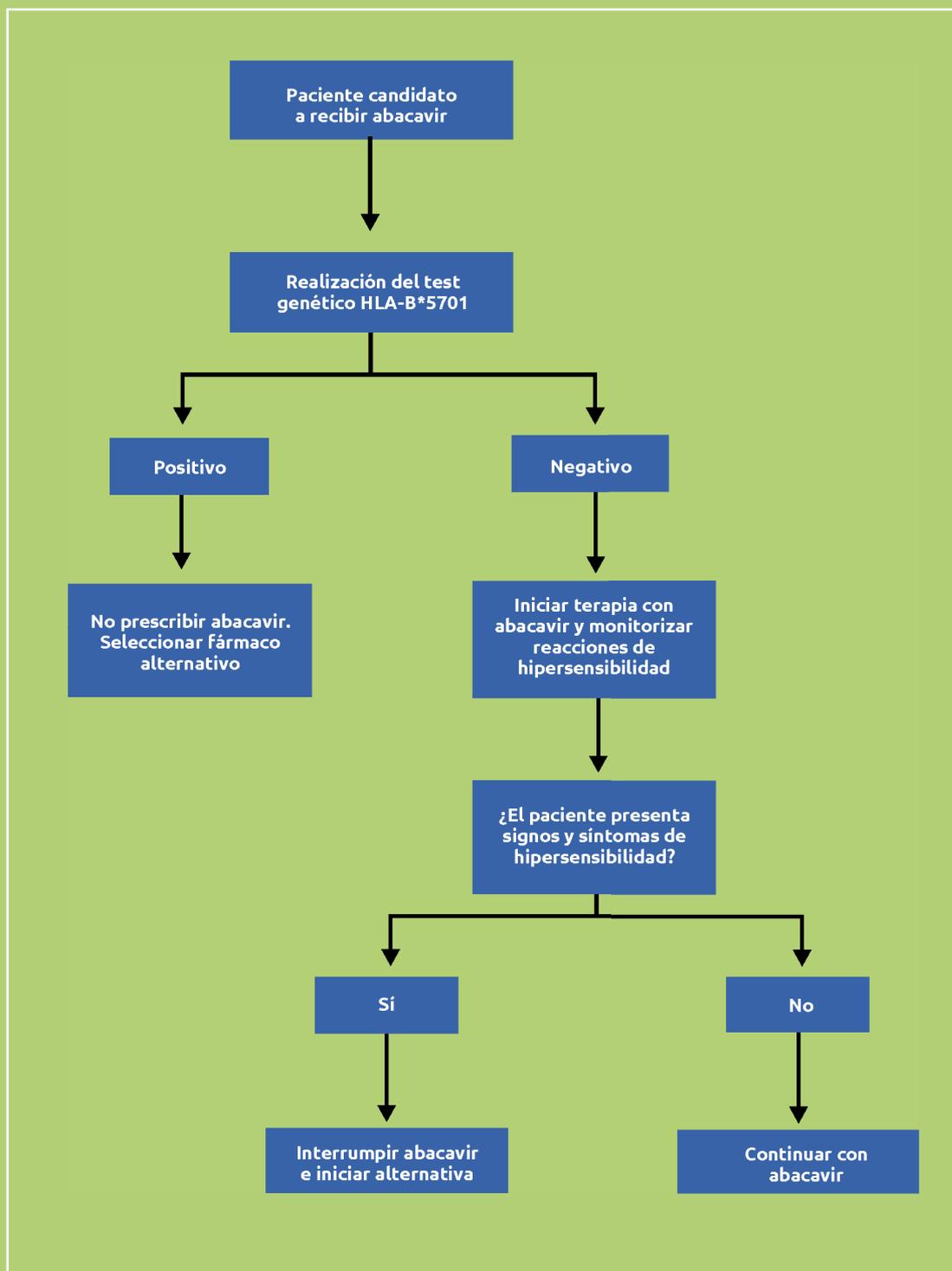
Este proceso produce cambios conformacionales en la envoltura glucoproteica gp120/gp41, la cual da lugar a la fusión del virus con la membrana plasmática del linfocito T CD4. Actualmente es sabido que el desarrollo de mutaciones en la región V3 de la glicoproteína gp120 puede llevar a cambios conformacionales y a cambios de tropismo de R5 aX4, produciendo resistencia al maraviroc<sup>31</sup>. Sin embargo, el estudio del genotipo de la región V3 del VIH no es suficiente para definir el 100% de las resistencias al maraviroc. En este sentido se hace necesaria la determinación del fenotipo R5 o X4, y para ello hay comercializados kits de cultivos con linfocitos T CD4+ con expresión específica para CCR5 y CXCR4, con el nombre de *TrofileTM* y *PhenoSenseTM*, que usan el RNAm del VIH del paciente infectado para comprobar si se introduce en las células que expresan CCR5 o CXCR4<sup>31</sup>.

Pero sin duda el caso más relevante de farmacogenética de los antivirales, por el impacto

**F01**

**Figura 1.**

Algoritmo clínico de tratamiento para abacavir basado en el genotipo HLA-B\*5701.



económico que supone, es el del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina como biterapia o en terapia triple con telaprevir o boceprevir. Con la nueva era de los GWAS, en el año 2009 se publicaron varios trabajos en los que se encontró una región genómica en la IL-28B con múltiples polimorfismos asociados a la respuesta al tratamiento de la hepatitis C basado en interferón pegilado<sup>32-35</sup>. Actualmente, entre los muchos alelos de la IL-28B relacionados con la respuesta al interferón pegilado y la ribavirina, se utiliza el polimorfismo rs12979860 (C/T) para ayudar a predecir la respuesta. Los sujetos portadores del alelo CC presentan una mayor expresión de IL-28B en células inflamatorias, lo cual explica la mayor eficacia del tratamiento basado en interferón pegilado<sup>34</sup>. El genotipado de la IL-28B se utiliza en los algoritmos de decisión de la doble o triple terapia de la

hepatitis C. Los pacientes *naïve* con genotipo rs12979860 C/C se benefician de un inicio con doble terapia, mientras que los pacientes con genotipo C/T o T/T con variables clínicas de mala respuesta se benefician de la triple terapia.

También se dispone de información farmacogenética sobre el efavirenz y la nevirapina, según la cual se han asociado variantes de CYP2B6\*6 y CYP2B6\*26 (haplotipo 499C>G, 516 G>T) con un bajo metabolismo y con la necesidad de una menor dosificación<sup>36</sup>. La hiperbilirrubinemia asociada al indinavir<sup>37</sup> y al atazanavir<sup>38</sup> se ha relacionado con polimorfismos en el gen UGT1A1-TA7, y la nefrotoxicidad del telaprevir con polimorfismos en el gen ABCC2<sup>39</sup>; sin embargo, estos marcadores no se utilizan en la práctica clínica por su baja evidencia clínica.

# Medicina personalizada en la patología cardiorrespiratoria

Las Guías de Implementación Clínica de Farmacogenética han desarrollado recientemente protocolos clínicos de indicación y dosificación para el anticoagulante acenocumarol<sup>40</sup>, el antiagregante clopidogrel<sup>41</sup> y el antihipercolesterolemia simvastatina<sup>42</sup>.

Entre las variantes genéticas que han demostrado utilidad clínica para la dosificación del acenocumarol se encuentran CYP2C9 (genotipos metabolizadores lentos CYP2C9\*2/\*3), VKORC1 (polimorfismo en zona promotora -1639G>A) y en menor medida de los genotipos CYP4F2 y GGCX. Las variables clínicas utilizadas para calcular la dosis de acenocumarol son la edad, el sexo, la raza, la altura, el peso, el hábito tabáquico, la indicación clínica, el INR (*International Normalized Ratio*) deseado y los fármacos concomitantes (inhibidores: amiodarona, estatinas, sulfametoxazol, azoles, antifúngicos; inductores: rifampicina, fenitoína y carbamacepina; véanse la Tabla 2 y la calculadora electrónica de

dosificación disponible en <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>)<sup>43</sup>. Dada la reciente aparición de anticoagulantes orales como el dabigatrán y el rivaroxabán, diversos autores han demostrado la utilidad del genotipado de CYP2C9 y VKORC1 para justificar la indicación en aquellos pacientes metabolizadores lentos que serían mal controlados con acenocumarol.

El clopidogrel es un profármaco que se metaboliza por medio de la enzima CYP2C19 a sus metabolitos activos. Los pacientes con variantes nulas de CYP2C19\*2/3\* no metabolizan el clopidogrel, por lo que se reduce su eficacia. La variante de pérdida de función más frecuente es \*2 (c.681G>A; rs4244285), con una frecuencia de ~15% en los caucásicos, y del 29% al 35% en los asiáticos. Otras variantes con ausencia de actividad son, por ejemplo, la \*3 y la \*8, pero su frecuencia es muy baja (por debajo del 1%). Basándose en el genotipado de CYP2C19 puede estable-

cerse una clasificación de metabolizadores extensivos (EM: \*1/\*1), intermedios (IM; e.g., \*1/\*2, \*1/\*3) o pobres (PM; e.g., \*2/\*2, \*2/\*3). La frecuencia de los metabolizadores pobres es de ~2% a 5% en los individuos caucásicos y africanos, y ~15% en los asiáticos<sup>41</sup>. Las Guías de Implementación Clínica de Farmacogenética establecen un protocolo por el cual aquellos pacientes metabolizadores pobres para CYP2C19 con síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea se beneficiarían de una alternativa antiagregante tal como prasugrel o ticagrelor, siempre que no estén contraindicados clínicamente (véase la Figura 2)<sup>41</sup>.

En el año 2008, el *SEARCH Collaborative Group* (*SEARCH, Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) publicó un trabajo realizado en pacientes en tratamiento con simvastatina mediante técnicas de genotipado del genoma completo<sup>44</sup>. Este grupo encontró una asociación muy significativa entre un polimorfismo de base única (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*), rs4149056, en el gen SLCO1B1, y una elevada probabilidad de padecer toxicidad muscular. Actualmente, tras numerosos estudios que han demostrado dicha asociación, así como la relación entre la eliminación de simvastatina y dicho polimorfismo, se ha establecido un algoritmo clínico de decisión con amplio consenso (Figura 3)<sup>42</sup>. En el algoritmo, a aquellos pacientes con genotipo rs4149056 TT (55-88% de los casos) se les podría administrar 40 mg con seguridad. Los pacientes con genotipo CT (11-36% de los casos) o CC (0-6% de los casos) se beneficiarían de dosis de 20 mg o de una estatina alternativa.

En relación a los numerosos fármacos utilizados en las enfermedades cardiorrespiratorias, se dispone también de información farmacogenética relevante sobre los beta-bloqueantes metoprolol<sup>45</sup> y carvedilol<sup>46</sup>, ambos metabolizados por el CYP2D6 y sujetos a la influencia de los polimorfismos de este gen. Sin embargo, la información clínica disponible es limitada, por lo que no existen algoritmos de indicación y dosificación para la práctica clínica diaria.

En cuanto a los fármacos utilizados en las enfermedades respiratorias, destacan los numerosos estudios realizados con beta-2 adrenérgicos en relación a su eficacia broncodilatadora en sujetos portadores de mutaciones en el receptor beta-2 adrenérgico Arg16 y Gly16. Aunque numerosos estudios con bajo número de pacientes han mostrado una asociación significativa, los resultados de los recientes ensayos clínicos con beta-2 adrenérgicos y corticosteroides inhalados no obtuvieron ninguna correlación entre genotipo y respuesta<sup>47,48</sup>. Por ello, en la actualidad no hay consenso sobre su aplicación en clínica.

Por último, cabe destacar el reciente desarrollo del ivacaftor en el tratamiento de la fibrosis quística basado en la mutación G551D (mutación de clase III) de los canales de cloro CFTR. Los portadores de la mutación G551D presentan un CFTR defectuoso e inactivado, lo cual produce un cierre permanente de estos canales y una hipersecreción de mucosa que da origen a los síntomas de la enfermedad. El ivacaftor activa los canales CFTR cuando están afectados por la mutación G551D. Es por ello que la indicación según la ficha técnica está asociada a la presencia de la mutación G551D<sup>1</sup>.

# T02

VKORC1: -1639G>A	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*1/*3	CYP2C9*2/*2	CYP2C9*2/*3	CYP2C9*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2
AA	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2

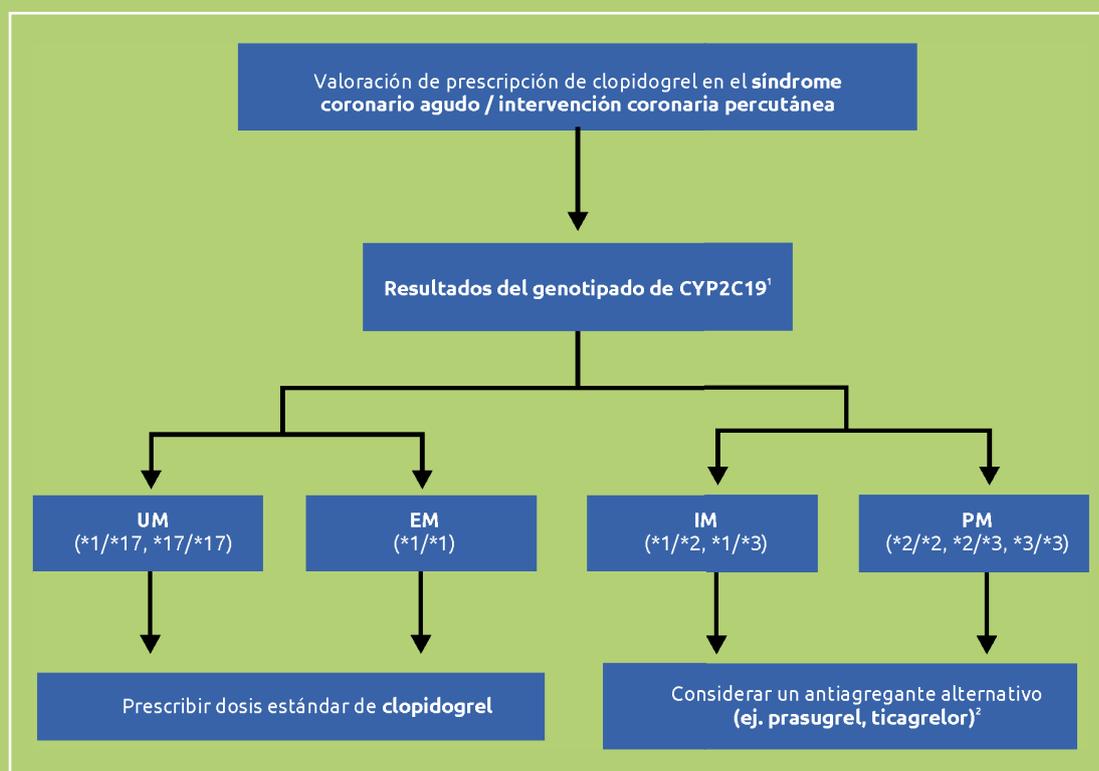
**Tabla 2.**

Dosis diarias recomendadas de warfarina/acenocumarol (mg) para alcanzar un INR terapéutico basado en los genotipos CYP2C9 y VKORC1 propuestos en la ficha técnica de la warfarina.

# F02

**Figura 2.**

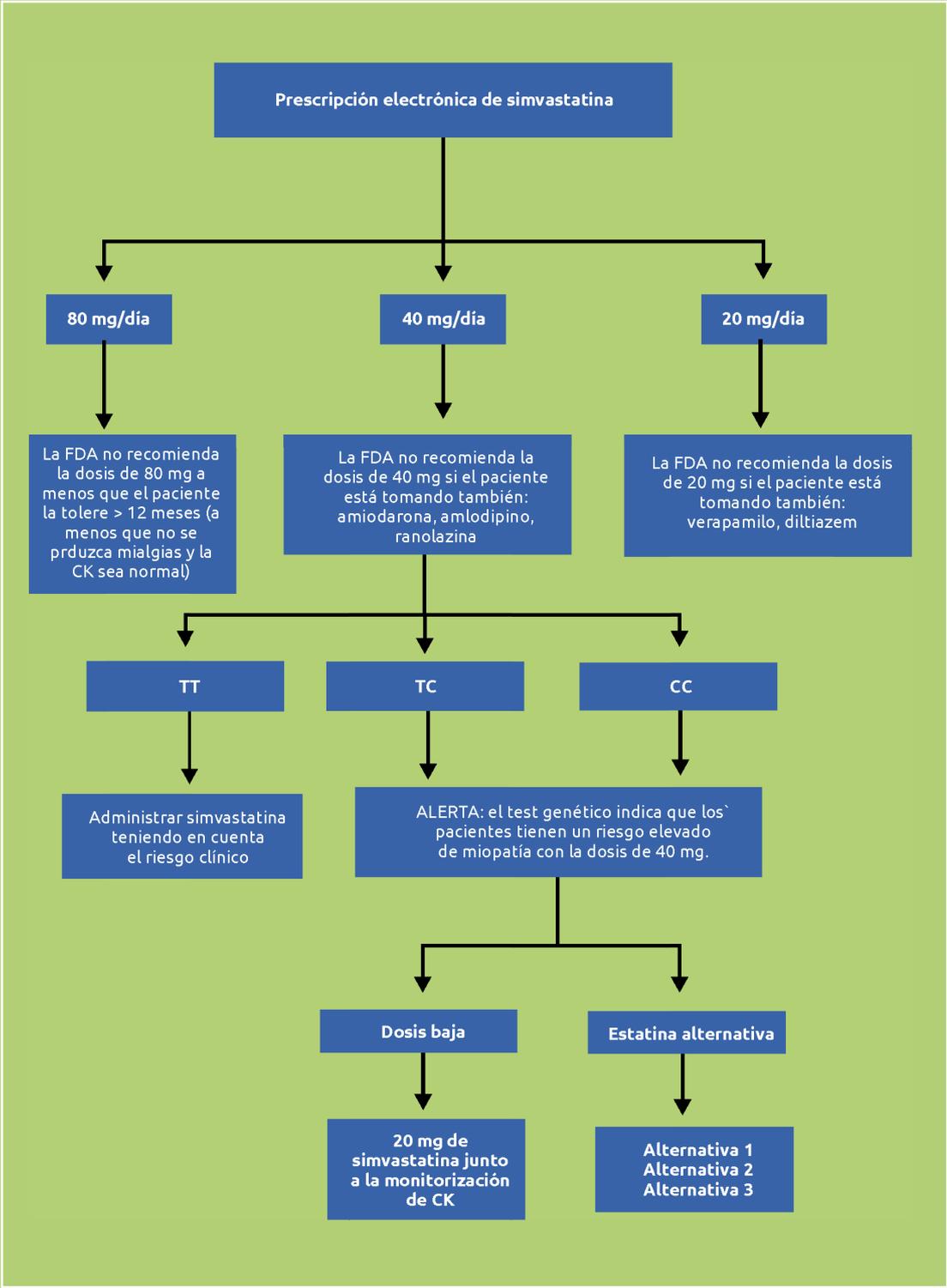
Algoritmo sugerido para las decisiones clínicas basadas en el genotipo CYP2C19 cuando se pretende prescribir clopidogrel en el síndrome coronario agudo seguido de intervención coronaria percutánea



UM: metabolizador ultrarrápido; EM: metabolizador extensivo; IM: metabolizador intermedio; PM: metabolizador pobre. <sup>1</sup>Otros genotipos CYP2C19 raros no presentados en el algoritmo. <sup>2</sup>Tener en cuenta que ticagrelor y prasugrel sólo están recomendados cuando no exista contraindicación clínica.



**Figura 3.** Algoritmo de dosificación de simvastatina basado en el polimorfismo rs4149056 del gen SLCO1B1 según PREDICT (*Pharmacogenomics Resource for Enhanced Decisions in Clinical Care and Treatment*).



Algoritmo activado en la prescripción clínica electrónica en el Centro Médico de Vanderbilt. CK: creatinina sérica.

## Medicina personalizada en la analgesia

Las variaciones genómicas condicionan el dolor, entendiendo por él su concepto total. Así, influyen no sólo en la respuesta a la analgesia sino también en la sensibilidad al dolor basal y en el desarrollo de la patología de dolor crónico.

En la actualidad se siguen varias líneas de investigación, cuyos genes candidatos son el receptor de la melanocortina-1, la guanosina trifosfato ciclohidrolasa, la superfamilia uridín difosfato glucuronosil transferasa (UGT), la catecol-O-metil transferasa, el receptor opioide  $\mu$  y algunas isoformas del CYP 450, como CYP2D6, CYP3A5 y CYP2B6. No obstante, se sabe que el dolor crónico es una afección compleja, tanto como la diabetes, y que el impacto genético total en él involucra a múltiples genes, aunque en general la investigación se ha centrado en genes únicos. Por ello, el conocimiento genético en este campo es aún muy pequeño, debido a esta complejidad genética.

Los medicamentos opioides constituyen el tronco principal en el tratamiento farmacológico del dolor, tanto del crónico como del agudo muy intenso. Por ello, el receptor opioide  $\mu$  ha sido objeto de numerosos estudios. Se sabe, a pesar de que aún no se ha profundizado mucho, que distintas citocinas actúan como factores transcripcionales en genes involucrados en este tratamiento. Algunos de los sucesos postranscripcionales incluyen la eficiencia translacional y la estabilidad del RNAm<sup>49</sup>.

Basándose en la frecuencia alélica, se considera que las mutaciones del gen OPRM1, que codifica para el receptor opioide  $\mu$ , son las únicas con repercusión clínica importante. Aproximadamente un 10% a un 15% de la población caucásica son polimórficos para la mutación A118G situada en el exón 1 del gen OPRM. Este polimorfismo modifica la activación cortical nociceptiva<sup>50</sup>, pero no la no nociceptiva, de manera que contribuye

de manera significativa a la variabilidad en la sensibilidad al dolor.

Los homocigotos para el alelo G118 responden menos a la morfina 6-glucurónido (principal metabolito activo de la morfina) que los heterocigotos u homocigotos para la forma natural del gen. Se han realizado diversos trabajos<sup>51</sup>, algunos de ellos en mujeres histerectomizadas y en pacientes con artroplastia de rodilla, que han confirmado la menor sensibilidad a la respuesta opioide en los sujetos homocigotos 118GG. Sin embargo, no hay una traslación rápida y directa de este tipo de datos a la práctica clínica, ya que los resultados en cuanto a la conversión de la disminución en la respuesta a un aumento en el requerimiento de dosis son controvertidos.

De hecho, este polimorfismo no sólo influye sobre la respuesta a la morfina y a su metabolito 6-glucurónido, sino que también interviene en la respuesta a la oxycodona y al alfentanilo, entre otros. En un estudio<sup>52</sup> se observó que los pacientes homocigotos para la mutación requirieron concentraciones de alfentanilo entre dos y cuatro veces mayores para mostrar una analgesia similar a los individuos *wild-type*. Además, analizando la depresión respiratoria asociada al tratamiento con el fármaco, se halló que en los individuos con doble mutación eran necesarias concentraciones 10 a 12 veces mayores de alfentanilo para observar el mismo grado de depresión respiratoria que en los pacientes sin mutación.

La enzima catecol-O-metil transferasa (COMT) metaboliza distintas aminas biogénicas, entre las que se encuentran catecolaminas tales como la dopamina y la noradrenalina. Un polimorfismo de esta enzima es el G472A, también conocido como COMT Val158Met, el

cual supone la sustitución de valina por metionina en la posición 158 del aminoácido. El resultado es una disminución de tres a cuatro veces en la actividad de COMT. Se ha observado que los individuos con doble mutación presentan una mayor sensibilidad al dolor y a su componente afectivo que los no portadores de mutación<sup>53</sup>.

Por otra parte, se sabe que el receptor de la melanocortina-1 (MC1R) presenta algunas variantes alélicas no funcionales. Este receptor tiene un papel fundamental en el tipo de melanina producida por los melanocitos, y en cierta manera explica el tipo de color cutáneo. El fenotipo de piel clara y pelirrojo probablemente se debe a una pérdida de función del gen para este receptor. De hecho, un alto porcentaje de los pelirrojos presentan dos o más variantes alélicas inactivas de MC1R. Además, este receptor está involucrado en la inmunomodulación. El MC1R media en la sensibilidad inducida a través del receptor opioide  $\kappa$ , y se sabe que los agonistas de este receptor tipo pentazocina producen una analgesia importante en las mujeres, pero no en los hombres. Así, se ha observado que las mujeres portadoras de dos alelos mutados inactivos del MC1R muestran una gran respuesta a la pentazocina, en contraposición con las mujeres que presentan un solo alelo mutado o ninguna mutación. Esta modulación del dolor específica del sexo sólo se ha observado en el sistema opioide  $\kappa$ .

La investigación farmacogenómica de la analgesia ha conducido a importantes hallazgos, como el del papel de la enzima guanosina trifosfato ciclohidrolasa (GCH1) en el dolor neuropático y en el dolor inflamatorio<sup>54</sup>. Esta enzima controla la velocidad de síntesis de la tetrahidrobiopterina (BH4), que es un cofactor esencial que regula el metabo-

lismo de las tres hidrolasas de aminoácidos aromáticos: la fenilalanina-4 hidroxilasa, la tirosina-3-hidroxilasa y la triptófano-5-hidroxilasa. También regula la producción de óxido nítrico. Los polimorfismos que afectan a la enzima GCH1, en concreto un haplotipo del gen GCH1, se asocian a una disminución en el dolor tras una discectomía radicular por dolor lumbar persistente. Este efecto protector del haplotipo se observó en un 15,4% de la población caucásica analizada (n=168)<sup>54</sup>. Los individuos sanos que son homocigotos para este haplotipo muestran una menor sensibilidad al dolor experimental, ya que expresan el GCH1 menos que los controles. Por tanto, la tetrahidrobiopterina (BH4) es un regulador intrínseco de la sensibilidad y la cronicidad del dolor, y la enzima GCH1 es un marcador de estos rasgos.

Por último, conviene mencionar los estudios realizados con algunas isoformas del CYP 450, en especial con CYP2D6. Esta isoforma es altamente polimórfica (se conocen más de 80 variantes alélicas) y participa en el metabolismo de algunos analgésicos como la codeína, el tramadol, la oxycodona y el dextrometorfano. Los individuos que presentan dos alelos funcionantes normales o *wild-type* se denominan metabolizadores extensivos. En contraste, los portadores de dos alelos no funcionantes (8-10% de los caucásicos) se denominan metabolizadores pobres y presentan un mayor riesgo de efectos adversos con algunos fármacos, como los antiarrítmicos, y de fallo terapéutico de aquellas moléculas que son profármacos de metabolitos activos (p. ej. la codeína y el tramadol). A su vez, algunas variantes alélicas llevan a la duplicación o multiplicación de la enzima, y sus portadores son denominados metabolizadores ultrarrápidos. Aproximadamente el 3% al 5%

de la población caucásica son metabolizadores ultrarrápidos.

La codeína es un profármaco que tiene mucha menor afinidad por los receptores opioides  $\mu$  que la morfina, cuya O-desmetilación por CYP2D6 origina la morfina. En la práctica clínica se observa una gran variabilidad interindividual en la respuesta a la codeína, y en torno aun 10% de la población caucásica no obtiene beneficio del tratamiento, o sólo mínimo. Por otro lado, los portadores de una duplicación o multiplicación del gen pueden presentar toxicidad importante tras una dosis normal de codeína. Así, se ha observado que el genotipo CYP2D6 ultrarrápido conduce a concentraciones plasmáticas de morfina y sus glucurónidos que son un 50% de las que presentan a igualdad de dosis los metabolizadores extensivos<sup>55</sup>. En cuanto al tramadol, hay que considerar que su actividad analgésica es el resultado de la acción sinérgica de sus dos enantiómeros y de sus metabolitos activos. Los metabolizadores pobres prácticamente no muestran concentraciones del metabolito activo, en comparación con los individuos heterocigotos, los metabolizadores extensivos y los ultrarrápidos. En los metabolizadores pobres, la probabilidad de no obtener respuesta aumenta más de cuatro veces.

En cuanto a la analgesia mediada por fármacos no opioides, hay que considerar que varios de los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, el diclofenaco, el naproxeno y el piroxicam, se metabolizan mediante la isoforma CYP2C9. Esta isoforma es polimórfica, presentando los alelos \*2 y \*3 menor actividad que el alelo salvaje \*1. De hecho, se ha observado que los pacientes que presentan los dos alelos CYP2C9\*3 muestran

un aclaramiento reducido de la forma racémica S-ibuprofeno, y esta reducción en el parámetro farmacocinético se acompaña de un aumento en la actividad farmacodinámica.

En definitiva, existen numerosas evidencias de la influencia de la genética en la sensibilidad al dolor, la predisposición al dolor cróni-

co y la respuesta a los fármacos analgésicos. Ahora bien, la complejidad del circuito del dolor y los condicionantes de la respuesta analgésica hacen difícil, por el momento, trasladar los hallazgos a la práctica clínica asistencial, y se necesitan más avances técnicos para que la investigación se traduzca en una mejor atención a los pacientes.

# Medicina personalizada en el cáncer

En los últimos años se han producido importantes avances en la identificación de marcadores genéticos que permitan la individualización del tratamiento en el cáncer. Los marcadores genéticos pueden tener distinta aplicación: unos pueden indicar si un paciente va a beneficiarse o no del tratamiento con un determinado fármaco (p. ej., K-ras mutado y cetuximab), otros pueden ayudar a reducir la toxicidad del tratamiento (dosis ajustada por el estudio de la tiopurina metil transferasa [TPMT]), otros permiten la estratificación de la progresión o la recidiva para racionalizar la decisión ante un tratamiento intensivo, etc.

Entre los marcadores predictores de respuesta se han reconocido como válidos, por el momento, las mutaciones de K-RAS en el codón 12, 13, 61 y 146, y de BRAF en el exón 11, 15. Estas mutaciones confieren resistencia al tratamiento con cetuximab y panitumumab, por lo que su análisis se ha establecido como estándar previo al inicio del tratamiento con

estos fármacos. Por otra parte, el análisis de la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) permite predecir la respuesta del cáncer de pulmón a algunos fármacos como cetuximab, gefitinib y erlotinib.

Los avances en el conocimiento de dianas moleculares y de sus posibles polimorfismos han supuesto un gran impulso en la investigación de nuevas terapias que, de forma selectiva, ofertan grandes resultados en tumores considerados en general como de baja respuesta. En este contexto, merece la pena destacar la incorporación a la terapéutica del cáncer del crizotinib y el vemurafenib. El crizotinib es un inhibidor de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) que ha permitido alcanzar tasas de respuesta superiores al 50% en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Las anomalías del gen ALK por mutaciones o translocaciones pueden conducir a la expresión de proteínas de

fusión oncogénicas (EML4-ALK, NPM-ALK), que alteran la señalización y la expresión y dan lugar a un aumento en la proliferación y la supervivencia de los tumores que expresan estas proteínas de fusión. Aproximadamente entre el 2% y el 7% de los pacientes con CPNM presentan anomalías de fusión de ALK, que son más prevalentes en los no fumadores, las mujeres y aquellos con diagnóstico de adenocarcinoma. Ahora bien, el empleo de este fármaco es altamente selectivo, pues como ya se ha comentado sólo un pequeño porcentaje de los pacientes puede beneficiarse del tratamiento y, por ello, es muy importante su identificación y selección. Se sabe que las mutaciones de EML4-ALK y EGFR son mutuamente excluyentes.

Algo similar ha ocurrido con el desarrollo del vemurafenib, fármaco indicado en pacientes con melanoma que presentan mutación positiva de BRAF. A propósito de BRAF, resulta interesante señalar que las mutaciones de BRAF en los tumores colorrectales son mutuamente excluyentes con las que afectan al K-RAS.

Un marcador cuyo conocimiento y rápida traslación a clínica ha cambiado fundamentalmente el marco general del tratamiento del cáncer de mama ha sido el receptor del factor de desarrollo epidérmico humano-2 (HER-2, *human epidermal growth factor receptor 2*). Actualmente se conoce su utilidad en otro tipo de tumores con capacidad de expresarlo, como algunos cánceres de pulmón. Considerando el cáncer de mama, no hay que olvidar la capacidad predictora para un tratamiento óptimo y como factor de riesgo de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona.

En algunas enfermedades hematológicas malignas se han identificado marcadores

como el CD20, el CD52, la O<sup>6</sup>-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT), el receptor del factor de desarrollo derivado de plaquetas (PDGFRA) y el KIT, que pueden ser orientativos de la respuesta farmacológica.

Asimismo, existen unos marcadores de líneas germinales que son predictores de toxicidad, entre los que cabe citar la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT), de la cual se ha llegado a demostrar<sup>56</sup> el ahorro económico que se deriva de su análisis para el empleo de tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina). Los efectos adversos con estos agentes son neutropenia, hepatotoxicidad, pancreatitis, náuseas y reacciones dermatológicas. Parece ser que el análisis de las variantes genéticas de TPMT ha mostrado su utilidad en términos de beneficios clínicos y ahorro económico en el caso del control de la neutropenia inducida por azatioprina.

Otros fármacos, como el irinotecán, dependen para su detoxificación de la isoforma UGT1A. En concreto, esta isoforma es la encargada de la glucuronización del metabolito activo y tóxico SN-38. Los pacientes homocigotos para los alelos \*28 (aproximadamente el 10% de los caucásicos) y \*6 (en torno al 15% de los asiáticos), o heterocigotos \*6/\*28, presentan un bajo aclaramiento de SN-38 y por ello un alto riesgo de toxicidad. Sin embargo, no existe una guía clínica óptima de ajuste posológico basada en estas mutaciones.

Un ejemplo conocido de marcador genético predictor de toxicidad es el del gen DPYD, que codifica para la enzima deshidropirimidin deshidrogenasa (DPD) en relación con el tratamiento con fluoropirimidinas, en especial con 5-fluorouracilo. La investigación sobre las variantes alélicas de este gen sigue aportando nueva información, aunque no se

ha dilucidado perfectamente cuál es el método más práctico para su uso clínico, si el genotipado o el fenotipado, éste último como medida de las pirimidinas endógenas deshidrouracilo y uracilo.

También se ha trabajado mucho sobre la utilidad del análisis genético de la isoforma CYP2D6 en el tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales<sup>57</sup>. Los resultados hasta la fecha han fallado en demostrar claramente el beneficio de su implantación como prueba estándar, y entre las razones para ello se citan la necesidad de educar, entre otros, a los médicos que proveen los cuidados<sup>58</sup>.

Además de este tipo de marcadores de eficacia y toxicidad, se han desarrollado comercialmente varios perfiles de expresión multigénica<sup>59</sup>, como *Mamma Print* y *Oncotype Dx* para el cáncer de mama, y *ColoPrint* para el cáncer de colon, que facilitan el análisis de decisiones de tratamiento, la predicción del riesgo de recurrencia y la magnitud del beneficio de la quimioterapia adyuvante. Recientemente se ha publicado un análisis de coste-eficacia<sup>60</sup> del *Oncotype Dx*, que cuantifica la expresión de 21 genes en tejido de cáncer de mama, con un resultado positivo para la terapia adyuvante en mujeres de riesgo alto e intermedio, pero dudoso en aquellas con riesgo intermedio según *Oncotype Dx* y bajo riesgo según la herramienta diagnóstica *Adyuvant! Online*.

Junto a lo antes expuesto, no hay que olvidar el papel de los microRNA en la respuesta al cáncer<sup>61</sup>. Los microRNA son moléculas sencillas, de una sola cadena, endógenas, que

desempeñan un papel muy importante en diversos procesos celulares. Actúan como reguladores negativos de la expresión génica postranscripcional. La evidencia investigacional demuestra que los microRNA están implicados en el fenotipo quimiorresistente de las células tumorales, y su perfil de expresión se correlaciona con la evolución de la resistencia a los citostáticos. Éste es un campo emergente en la investigación del cáncer, que puede ayudar a la comprensión de los mecanismos que subyacen tanto en la génesis de los tumores como en su respuesta a los tratamientos.

No parece conveniente finalizar este apartado sin advertir sobre la presión comercial para el empleo de las pruebas genéticas en todas las patologías tratadas en esta monografía, pero resulta de especial interés en el cáncer. Cada vez con más frecuencia los pacientes consultan en Internet alternativas de tratamiento, así como la información sobre su enfermedad que se encuentra en distintas webs. No son pocos los casos en que presionan a sus médicos con la información adquirida, y en ésta cada vez se incluyen más datos farmacogenéticos. Sin embargo, son muchos los trabajos que advierten sobre la necesidad de aplicar sólo aquellas pruebas evaluadas en ensayos clínicos rigurosos, a ser posible independientes, y sobre el riesgo de emplear este tipo de pruebas comercializadas sin disponer previamente de los resultados de estudios que incluyan su poder discriminatorio y su capacidad real predictora<sup>61,62</sup>. Por ello, resulta muy importante mantener una actitud profesional en este campo emergente en la atención clínica de los pacientes.

# Medicina personalizada en neurología

No hace mucho tiempo se publicó una excelente revisión sobre la farmacogenómica en neurología<sup>63</sup>. Aunque varios de los temas pueden tratarse con mayor profundidad, la limitación de esta monografía aconseja comentar este artículo.

Se han dedicado muchos recursos a la investigación de nuevos marcadores que permitan optimizar la farmacoterapia en enfermedades neurológicas, pero por ahora no se ha conseguido una amplia traslación a la clínica práctica, posiblemente, entre otros motivos, por la naturaleza poligénica de algunas de las enfermedades y de la respuesta a algunos de los fármacos empleados en su tratamiento, en especial los inmunofármacos como el interferón beta en la esclerosis múltiple.

Principalmente, las enfermedades en que se ha enfatizado la investigación son la esclerosis múltiple, las enfermedades neurodegenerativas

como el Alzheimer y el Parkinson, la epilepsia y los trastornos neurovasculares.

En la esclerosis múltiple, posiblemente el fármaco más investigado respecto a la búsqueda de marcadores de respuesta es el interferón beta, fundamentalmente porque un alto porcentaje de los pacientes no responden al tratamiento y los criterios de respuesta sólo son discernibles tras 1 a 2 años de seguimiento, con lo cual se consumen importantes recursos económicos sin beneficio alguno. Los resultados de varios estudios amplios del genoma han mostrado una asociación génica, al señalar que la respuesta al interferón beta es de naturaleza compleja y poligénica, por lo que son necesarios nuevos estudios diseñados a partir de las conclusiones de los estudios mencionados<sup>64</sup>.

Respecto al acetato de glatiramero, la dificultad para la consecución de marcadores

es aún mayor que para el interferón beta, ya que su acción no implica la unión a un receptor específico. Se han propuesto varias dianas (HLA-DRB1\*1501, el receptor  $\beta$  y la catepsina S), pero todavía no hay resultados firmes. También se han realizado estudios sobre la asociación entre los transportadores ABCB1 y ABCB2 con la respuesta a la mitoxantrona, pero tampoco se han obtenido conclusiones claras. En el caso de la azatioprina, ya se ha comentado en el apartado anterior la utilidad de las pruebas genéticas de la TPMT.

En cuanto a las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson, conviene comentar que los resultados sobre la asociación del alelo APOE e4 y el riesgo de desarrollo de esta enfermedad y de su respuesta al tratamiento no siempre han sido coincidentes, y existe una amplia controversia. El genotipado de este alelo se ha incluido en nuevos ensayos clínicos dirigidos a analizar la respuesta al tratamiento en pacientes portadores y no portadores de este alelo.

En la enfermedad de Parkinson, la mayor parte de los estudios se han centrado en los receptores de dopamina (principalmente DRD2 y DRD3), en los transportadores de dopamina DAT y en la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) que interviene en el metabolismo de la dopamina, pero al igual que en otras enfermedades neurológicas tampoco se han alcanzado conclusiones fiables que permitan su traslado a la práctica clínica.

En el campo de la epilepsia, numerosos trabajos se han centrado en el estudio de marcadores genéticos que pudieran orientar sobre la resistencia a los fármacos, y también en el control de las reacciones adversas. Existen kits comerciales, que se venden en *drugstores* en Estados Unidos, para conocer la predisposición a presentar una reacción tipo Stevens-Johnson asociada al empleo de carbamacepina. El test se basa en la asociación entre el alelo HLA-B\*1502 y la probabilidad de desarrollar este síndrome. Su utilidad parece clara en la población asiática, pero no en las restantes etnias. Estas pruebas también se ofertan en los hospitales.

En cuanto a los trastornos neurovasculares, gran parte de la investigación farmacogenética se ha centrado en la optimización del tratamiento con warfarina en la prevención de ictus, y para ello se han estudiado tanto la diana de acción del anticoagulante (VKORC1) como la enzima encargada de su metabolismo (CYP2C9). Esto ha permitido un avance importante, pero no ha sustituido la prueba habitual del INR, pues aunque se analizan conjuntamente ambas dianas hay un importante porcentaje de pacientes en quienes el test genético no se reproduce fenotípicamente. Hacen falta nuevos trabajos que permitan conocer las vías óptimas de incorporación de estas pruebas genéticas en el control de la anticoagulación con warfarina, y un análisis de coste-efectividad.

# Medicina personalizada en psiquiatría

Hasta no hace mucho tiempo, el limitado número de pacientes incluidos en los estudios farmacogenómicos en psiquiatría ha limitado la validez de los resultados. Sin embargo, los GWAS (p. ej., START\*D, CATIE o STEP\*BD) han permitido identificar algunos prometedores marcadores, como el SLC6A4, la FKBP5, el gen HTR2A que codifica para el receptor 2A de serotonina, y el ABCB1 que codifica para la glucoproteína P<sup>65</sup>.

Se sabe que cada una de las amplias categorías de diagnóstico clásicas puede subdividirse según las características en el patrón de respuesta a un fármaco, y así se habla de “trastorno de conducta respondedor al litio” o de “trastorno psicótico respondedor a la clozapina”.

Los avances experimentados han permitido comprender la naturaleza poligénica de muchos de los trastornos psiquiátricos, como el

autismo, entendiendo que en distintos pacientes pueden estar implicadas etiologías moleculares diferentes, lo que obviamente limita la respuesta a un único tratamiento común. Ello ha abierto un inmenso horizonte para el estudio de nuevas dianas moleculares que impulsará el desarrollo de nuevos fármacos.

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica compleja caracterizada por anormalidades perceptivas, que incluyen alucinaciones o falsas ilusiones, desorganización conceptual, fallo cognitivo y con frecuencia, además, síntomas negativos como alogia, incapacidad para tomar decisiones, etc. Los pacientes esquizofrénicos presentan una morbilidad y una mortalidad superiores a las de la población normal. Esta enfermedad presenta un componente genético relevante, con un condicionante hereditario del 80%, aproximadamente.

Los antipsicóticos tradicionales, como el haloperidol y la clorpromazina, palián algunos de los síntomas, pero no curan la enfermedad y además presentan importantes efectos adversos, como reacciones agudas dísticas y pseudoparkinsonismo, o también la discinesia tardía que se desarrolla tras un prolongado tratamiento y que en general es irreversible.

Afortunadamente, a finales de la década de 1980 se introdujo la clozapina, que mostró beneficios estadísticamente significativos en estos pacientes en comparación con los antipsicóticos clásicos, pero su perfil de toxicidad, fundamentalmente hematológica, limitó su empleo al poco de empezar su andadura clínica. Sin embargo, su aparición impulsó el desarrollo de nuevos fármacos que buscaban una vía similar de acción, y así se incorporaron la risperidona, la olanzapina, la quetiapina y la ziprasidona. Por desgracia, ninguno de ellos ha logrado solucionar el tratamiento antipsicótico. Por ello, resulta prometedora la nueva vía de investigación genómica, de la que ya se empiezan a obtener frutos.

El grupo de Arranz<sup>66</sup> publicó en 2000 un trabajo en *Lancet* sobre la posibilidad de predecir la respuesta a la clozapina mediante pruebas genéticas. Informaron de que la combinación de seis polimorfismos (5-HT2A 102-T/C e His452Tyr; 5-HT2C -330-GT/-244-CT y Cys23Ser. 5-HTTLPR y H<sup>1</sup> -1018-G/A) en los genes relacionados con los receptores de los neurotransmisores podía explicar con éxito un 76,7% de la respuesta satisfactoria a la clozapina, con una sensibilidad del 95%. Encontraron que la posesión de dos genotipos T102/- e His452/His452 en el receptor 5-HT2A se asociaba, aproximadamente en un 80% de los pacientes, con una buena respuesta a la clozapina. Por ello propusie-

ron incluir las pruebas genéticas en el marco clínico para individualizar el tratamiento psiquiátrico. Ahora bien, tal como Schumacher *et al.*<sup>67</sup> argumentaron meses más tarde también en *Lancet*, antes de la incorporación a la clínica de las pruebas genéticas sugeridas por Arranz deberían realizarse estudios independientes para replicar los resultados. Estos autores realizan tales reflexiones desde el conocimiento de que algunos estudios realizados por ellos, similares en su planteamiento a los de Arranz, mostraron resultados dispares.

Otra aplicación de la farmacogenética a la esquizofrenia ha sido para intentar explicar y controlar los efectos adversos derivados del tratamiento. Algunos trabajos han relacionado los polimorfismos de los genes de los receptores de la dopamina con la discinesia tardía, y así se han identificado como marcadores prometedores el polimorfismo Ser9G1 y del receptor D3 de la dopamina, los polimorfismos de la isoforma CYP2D6 y un polimorfismo intrónico del gen CYP1A2<sup>68</sup>. Se ha trabajado mucho también sobre la agranulocitosis inducida por la clozapina, razón de su poco empleo en clínica. Sin embargo, se requiere una mayor investigación dada la baja incidencia de este efecto, y por tanto la necesidad de reclutar un gran número de pacientes, aunque los investigadores indican que la importante asociación que parece existir entre los alelos HLA y la agranulocitosis puede acortar los estudios.

Un tema que preocupa a los pacientes que reciben tratamiento antipsicótico es la ganancia de peso inducida por la medicación, que puede llevar al desarrollo del síndrome metabólico que se observa en los esquizofrénicos. Algunos estudios<sup>69</sup> han encontrado cierta asociación entre el gen del receptor de

la melanocortina-4 (MC4R) y la obesidad en esta población, pero los resultados no han sido concluyentes.

Otros trabajos<sup>70</sup> han analizado la asociación entre los polimorfismos del gen HTR2C y el síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos, y confirman la relación previamente observada entre el polimorfismo HTR2C rs1414334 y el síndrome metabólico.

En el contexto clínico, resulta interesante el trabajo de Fleeman *et al.*<sup>71</sup>, que analiza sistemáticamente los estudios realizados buscando la utilidad de las pruebas genéticas de algunas isoformas del CYP450, en especial CYP2D6 y CYP1A2, en la prescripción de los antipsicóticos, aunque los autores concluyen, como es habitual en este campo, que se requieren más estudios para mejorar la evidencia existente y que los datos muestren utilidad clínica.

Aunque en este apartado se ha tratado casi exclusivamente la esquizofrenia, existen también muchos trabajos que analizan la farmacogenética en la depresión<sup>72,73</sup>, y como muestra resulta interesante el análisis que

Ji *et al.*<sup>74</sup> realizaron sobre los polimorfismos de la catecol-O-metil transferasa (COMT) y la respuesta a los inhibidores de la recaptación de serotonina. Estos autores encuentran, y además validan sus datos en un estudio de replicación, que el polimorfismo rs13306278 de la zona distal promotora del gen que codifica para la COMT puede influir en los fenotipos de respuesta a los inhibidores de la recaptación de serotonina.

Como puede observarse, los estudios farmacogenómicos están abriendo una importante vía en la búsqueda de tratamientos óptimos y en la consecución de respuestas positivas y mantenidas en el campo de la psiquiatría, que hasta no hace mucho era un ámbito bastante estancado. Esperemos que el camino abierto persista y se intensifique. Como ya se ha comentado en anteriores apartados, hay que actuar con profesionalidad y exigir la validación de los estudios farmacogenómicos antes de implantar los resultados en clínica, ya que lamentablemente se han comercializado pruebas genéticas con una evidencia no clara y se promueve su empleo en los hospitales. Utilizar "lo último" no significa emplear lo mejor.

# Bibliografía

1. Condren ME, Bradshaw MD. Ivacaftor: a novel gene-based therapeutic approach for cystic fibrosis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(1):8-13.
2. Motulsky AG. The genetics of abnormal drug responses. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;123:167-77.
3. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, *et al.* Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):414-7.
4. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(4):324-5.
5. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):387-91.
6. Flechtner I, de Lonlay P, Polak M. Diabetes and hypoglycaemia in young children and mutations in the Kir 6.2 subunit of the potassium channel: therapeutic consequences. *Diabetes Metab.* 2006;32(6):569-80.
7. Aslibekyan S, Brown EE, Reynolds RJ, Redden DT, Morgan S, Baggott JE, *et al.* Genetic variants associated with methotrexate efficacy and toxicity in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Pharmacogenomics J.* 2013 Apr 2. doi: 10.1038/tpj.2013.11. [Epub ahead of print]
8. Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):537-50.
9. Lee YH, Song GG. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2010;30(2):101-8.
10. Wessels JA, van der Kooij SM, le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart CF, *et al.* A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1765-75.
11. Fransen J, Kooloos WM, Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ, van Riel PL, *et al.* Clinical pharmacogenetic model to predict response of MTX monotherapy in patients with established rheumatoid arthritis after DMARD failure. *Pharmacogenomics.* 2012;13(9):1087-94.
12. Kooloos WM, Wessels JA, van der Kooij SM, Allaart CF, Huizinga TW, Guchelaar HJ. Optimization of the clinical pharmacogenetic model to predict methotrexate treatment response: the influence of the number of haplotypes of MTHFR 1298A-677C alleles on probability to respond. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1371.
13. Emery P, Dorner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological mar-

- kers of response. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2063-70.
14. Ingegnoli F, Favalli EG, Meroni PL. Does polymorphism of genes coding for pro-inflammatory mediators predict the clinical response to TNF alpha blocking agents? A review analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;10(8):460-3.
  15. Prajapati R, Plant D, Barton A. Genetic and genomic predictors of anti-TNF response. *Pharmacogenomics*. 2011;12(11):1571-85.
  16. Mourao AF, Caetano-Lopes J, Costa P, Canhao H, Santos MJ, Pinto P, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha -308 genotypes influence inflammatory activity and TNF-alpha serum concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):837-42.
  17. Oregón-Romero E, Vázquez-Del Mercado M, Ruiz-Quezada SL, Navarro-Hernández RE, Rangel-Villalobos H, Martínez-Bonilla G, *et al*. Tumor necrosis factor alpha-308 and -238 polymorphisms in rheumatoid arthritis. Association with messenger RNA expression and sTNF-alpha. *J Investig Med*. 2008;56(7):937-43.
  18. Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, van der Helm-van Mil AH, Nititham J, *et al*. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1849-61.
  19. Acosta-Colman I, Palau N, Tornero J, Fernández-Nebro A, Blanco F, González-Álvaro I, *et al*. GWAS replication study confirms the association of PDE3A-SLCO1C1 with anti-TNF therapy response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2013;14(7):727-34.
  20. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, *et al*. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003394.
  21. Abboudi H, Macphee IA. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012;5:63-72.
  22. Thervet E, Lloriot MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, *et al*. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):721-6.
  23. Hesselink DA, van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Zeier M, *et al*. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(4):339-48.
  24. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, *et al*. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383-91.
  25. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, *et al*. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):139-52.
  26. de Jonge H, Metalidis C, Naesens M, Lambrechts D, Kuypers DR. The P450 oxidoreductase \*28 SNP is associated with low initial tacrolimus exposure and increased dose requirements in CYP3A5-expressing renal recipients. *Pharmacogenomics*. 2011;12(9):1281-91.
  27. Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, Haufroid V, van der Heiden IP, van Gelder T, *et al*. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clin Chem*. 2011;57(11):1574-83.
  28. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, *et al*. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568-79.
  29. Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):734-8.
  30. Seibert C, Ying W, Gavrilov S, Tsamis F, Kuhmann SE, Palani A, *et al*. Interaction of small molecule inhibitors of HIV-1 entry with CCR5. *Virology*. 2006;349(1):41-54.
  31. Moore JP, Kuritzkes DR. A pièce de resistance: how HIV-1 escapes small molecule CCR5 inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(2):118-24.
  32. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, *et al*. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
  33. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, *et al*. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41(10):1100-4.
  34. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsura K, Sakamoto N, *et al*. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105-9.
  35. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, *et al*. Genetic variation in IL28B and

- spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798-801.
36. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, *et al*. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 \*6 and \*26. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1230-7.
  37. Anderson PL, Lamba J, Aquilante CL, Schuetz E, Fletcher CV. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(4):441-9.
  38. Rodríguez-Novoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, *et al*. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*. 2007;21(1):41-6.
  39. Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, *et al*. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):e108-16.
  40. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, *et al*. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360(8):753-64.
  41. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23.
  42. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, *et al*. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):112-7.
  43. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(4):625-9.
  44. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, *et al*. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-99.
  45. Liu C, Batliwalla F, Li W, Lee A, Roubenoff R, Beckman E, *et al*. Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2008;14(9-10):575-81.
  46. Sehart D, Meineke I, Tzvetkov M, Gulpepe S, Brockmoller J. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):783-95.
  47. Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M, Corren J, Meyers DA, Yancey SW, *et al*. Beta2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):676-87.
  48. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, *et al*. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9703):1754-64.
  49. Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain*. 2006;121(1-2):1-5.
  50. Lötsch J, Stuck B, Hummel T. The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G decreased cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci*. 2006;120(6):1218-24.
  51. Stamer UM, Stüber F. Genetic factors in pain and its treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20(5):478-84.
  52. Oertel BG, Schmidt R, Schneider A, Geisslinger G, Lötsch J. The mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G depletes alfentanil-induced analgesia and protects against respiratory depression in homozygous carriers. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(9):625-36.
  53. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, *et al*. Val158Met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240-3.
  54. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, *et al*. GTP cyclohidrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med*. 2006;12(11):1269-77.
  55. Kircheheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, *et al*. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(4):257-65.
  56. Compagni A, Bartoli S, Buehrlen B, Fattore G, Ibarreta D, de Mesa EG. Avoiding adverse drug reactions by pharmacogenetic testing: a systematic review of the economic evidence in the case of TPMT and AZA-induced side effects. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(3):294-302.
  57. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, *et al*. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429-36.

58. Peppercorn J, Hamilton E, Marcom PK, Beskow L, Lyman GH. Pharmacogenetic testing in the face of unclear clinical efficacy. Lessons from cytochrome P450 2D6 for tamoxifen. *Cancer*. 2013 Jul 24. doi: 10.1002/cncr.28263. [Epub ahead of print].
59. Peng Soh TI, Peng Yong W, Innocenti F. Recent progress and clinical importance on pharmacogenetics in cancer therapy. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(10):1621-32.
60. Paulden M, Franek J, Bedard PL, Trudeau M, Krahn M. Cost-effectiveness of the 21-gene assay for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. *Value Health*. 2013;16(5):729-39.
61. Frampton AE, Krell J, Giovannetti E, Jiao LR, Stebbing J. Role of miRNAs in the response to anticancer therapy. *Pharmacogenomics*. 2012;13(15):1663-6.
62. No authors listed. Pharmacogenetics and personalized medicine: maintain a critical approach. *Prescrire Int*. 2013;22(139):161-3.
63. So D, Joly Y. Commercial opportunities and ethical pitfalls in personalized medicine: a myriad of reasons to revisit the Myriad Genetics saga. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2013;11(2):98-109.
64. Chan A, Pirmohamed M, Comabella M. Pharmacogenomics in neurology: current state and future steps. *Ann Neurol*. 2011;70(5):684-97.
65. McMahon FJ, Insel TR. Pharmacogenomics and personalized medicine in neuropsychiatry. *Neuron*. 2012;74(5):773-6.
66. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet*. 2000;355(9215):1615-6.
67. Schumacher JS, Schulze TG, Wienker TF, Rietschel M, Nöthen MM. Pharmacogenetics of clozapine response. *Lancet*. 2000;356(9228):506-7.
68. Malhotra AK. Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical implications. *Pharmacogenomics J*. 2001;1(2):109-14.
69. Chowdhury NI, Tiwari AK, Souza RP, Zai CC, Shaikh SA, Chen S, et al. Genetic association study between antipsychotic-induced weight gain and the melanocortin-4 receptor gene. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(3):272-9.
70. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(1):62-7.
71. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adult with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(1):1-14.
72. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;15(5):473-500.
73. Serretti A, Artioli P. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics J*. 2004;9(5):442-73.
74. Ji Y, Biernacka J, Snyder K, Drews M, Pellemounter LL, Colby C, et al. Catechol-O-methyltransferase pharmacogenomics and selective serotonin reuptake inhibitor response. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(1):78-85.



# 2

## Bases para la continuidad asistencial en farmacoterapia

Marisol Ucha Samartín  
Nuria Iglesias Álvarez



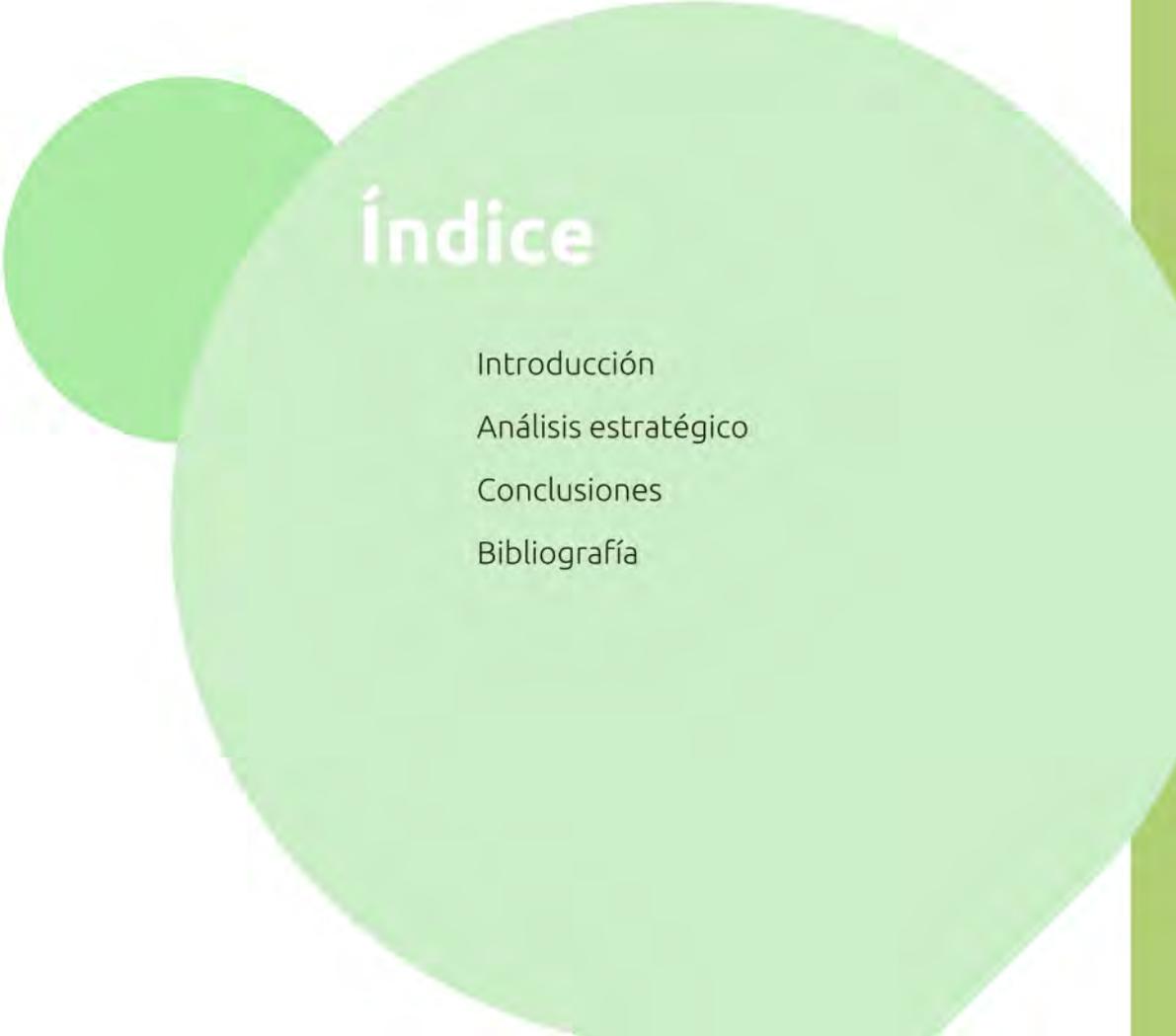
**Marisol Ucha Samartín**

Farmacéutica Especialista.  
Servicio de Farmacia Xerencia de Xestión Integrada de Vigo.



**Nuria Iglesias Álvarez**

Farmacéutica de Atención Primaria.  
Especialista en Farmacia Hospitalaria.



# Índice

Introducción

Análisis estratégico

Conclusiones

Bibliografía

# Introducción

Los acontecimientos adversos por medicamentos prevenibles son una realidad demostrada en los diferentes niveles asistenciales, con importantes repercusiones clínicas y económicas para nuestro sistema sanitario. En el año 2005, el *Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización* (ENEAS) descubre que un 4% de los pacientes hospitalizados sufren acontecimientos adversos, y más de un 35% están relacionados con la farmacoterapia<sup>1</sup>.

En el año 2010, el estudio *Eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias* (EVADUR) eleva el porcentaje de pacientes afectados al 12%, y en el 25% de los casos los efectos adversos estuvieron relacionados con medicamentos<sup>2</sup>.

En el ámbito ambulatorio este problema aparece documentado en el año 2008, con el *Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud* (APEAS), que incluyó 96.047 pacientes y constató que la prevalencia de pacientes con algún evento adverso era de un 10,11%. No obstante, la frecuencia

de uso de los servicios de atención primaria es muy alta (cada ciudadano acude, de media, más de siete veces al año al centro de salud), lo que supone una frecuencia absoluta muy considerable que se traduce en que uno de cada siete ciudadanos acabaría teniendo un evento adverso. En este estudio se estima que el 48% de los eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria están relacionados con la medicación, y que el 59% son prevenibles<sup>3</sup>.

Más recientemente, esta problema también aparece reflejado en el estudio cualitativo *Eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios* (EARCAS), según el cual la medicación es la causa más frecuente de eventos adversos en este nivel asistencial<sup>4</sup>.

En resumen, el estudio ENEAS señaló que los eventos adversos relacionados con la medicación fueron los más comunes, seguidos de los relacionados con la infección asociada a cuidados y los referidos a procedimientos. Por su parte, el estudio APEAS mostró que los problemas prioritarios se centraron en

los eventos adversos relacionados con la medicación, seguidos del empeoramiento de la enfermedad de base del paciente y los relativos a procedimientos. En el EARCAS, los problemas se centraron en los eventos adversos relacionados con los cuidados, seguidos de los referidos a la medicación y de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria<sup>1,3,4</sup>.

Más del 60% de los errores relacionados con los medicamentos surgen en la transición de niveles asistenciales<sup>5</sup>, fundamentalmente como consecuencia de la falta de comunicación, la pérdida de información y la ausencia de coordinación-integración entre profesionales y con el paciente<sup>6</sup>. Organizaciones expertas, como la *Joint Commission* o el *Institute for Safe Medication*, han expuesto la necesidad de mejorar y optimizar la continuidad asistencial de los pacientes para conseguir sistemas sanitarios eficientes y de calidad<sup>7</sup>. Pueden señalarse diferentes transiciones asistenciales: cuando el paciente ingresa en un hospital, cuando se traslada de un servicio a otro dentro del hospital, cuando se va de alta a su domicilio o a una residencia sociosanitaria, o bien transiciones en el ámbito ambulatorio cuando por ejemplo recibe asistencia del médico de primaria y de médicos especialistas, o si ingresa en una residencia sociosanitaria desde su domicilio (Figura 1).

El estudio ENEAS reflejó que en el 22,2 % de los pacientes un evento adverso fue la causa del ingreso hospitalario (reingreso), y de todos éstos, un 29,8% de los casos estuvieron relacionados con el uso de medicamentos, explicando el 74,9% de los reingresos. En el ámbito de la atención primaria (APEAS), de los casos que sufrieron un evento adverso un 5,8% requirieron hospitalización<sup>2,3</sup>.

Muchas experiencias publicadas muestran que un importante número de acontecimientos adversos se producen durante el ingreso de los pacientes. Una revisión del año 2005 detectó una prevalencia del 60% de discrepancias entre la farmacoterapia habitual y la prescrita al ingreso, con una repercusión significativa para el paciente en el 11% al 40% de los casos<sup>8</sup>. Si se evalúa esta situación en los servicios de urgencias, se encuentran porcentajes que rondan hasta el 80% de discrepancias<sup>9</sup>.

Del mismo modo, Foster *et al.*<sup>10</sup>, en el año 2003, observaron que un 19% de los pacientes sufrieron algún acontecimiento adverso relacionado con la medicación dentro de las primeras 3 semanas tras el alta hospitalaria, y un 12% de estos eventos podrían haberse evitado. Este problema se observa fundamentalmente en los pacientes ancianos, polimeditados y pluripatológicos, en quienes el riesgo de reingreso llega a duplicarse como consecuencia del error producido<sup>11</sup>.

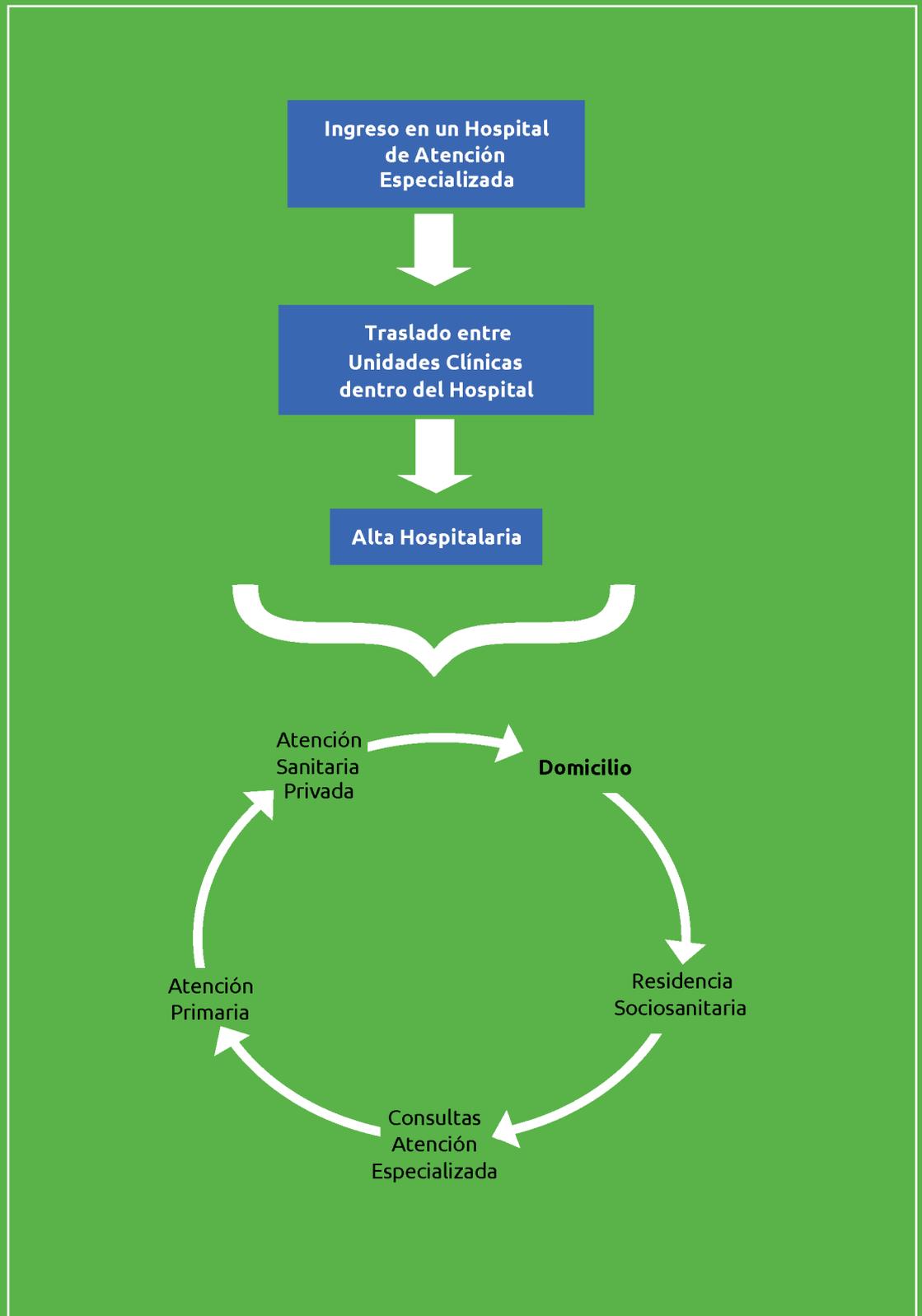
La repercusión clínica y económica de los eventos adversos derivados de la transición entre niveles asistenciales es variable, y en algunos casos controvertida. La eficiencia de la aplicación de medidas preventivas concretas ha sido cuestionada; sin embargo, lo que sí parece demostrado es que el desarrollo de programas que impliquen la puesta en marcha de estrategias integradas, como la conciliación de la medicación y medidas educativas para los pacientes a través de equipos multidisciplinarios, ha conseguido reducir considerablemente los reingresos y el número de visitas a los servicios de urgencias, lo que supone una descongestión del sistema y un ahorro económico importante<sup>12</sup>.

Ante esta situación, parece claro que la continuidad asistencial del paciente es una prio-

F01

Figura 1.

Etapas del proceso de transición asistencial sanitaria.



ridad sanitaria que debe representar un flujo único y seguro de medicación y planes de cuidado de los pacientes. Para conseguirlo es fundamental la creación de programas de transición sanitaria activa, coordinada y centrada en el paciente, basada en la implicación conjunta de profesionales, directivos, pacientes y cuidadores.

Entre los profesionales sanitarios, el farmacéutico desempeña un papel clave en la transición continua y segura de los medicamentos, ya que se caracteriza por realizar un seguimiento transversal y continuo de la historia farmacoterapéutica de los pacientes en todos sus ámbitos. Sin embargo, su implicación en el desarrollo de programas de continuidad asistencial no ha sido muy amplia, a pesar de ser el profesional reconocido con mayor proyección para liderar programas de transición farmacoterapéutica<sup>13</sup>.

En una revisión del año 2009 se describen diferentes estrategias de mejora de los procesos de transición de pacientes, desarrolla-

da por farmacéuticos (solos o integrados en equipos multidisciplinares), dirigidas a pacientes con enfermedades específicas, como diabetes o depresión, o con un determinado grupo de fármacos, como antidepresivos, benzodiazepinas, hipolipemiantes, y con objetivos económicos, clínicos o sociales. De los 21 estudios analizados, 15 presentaron resultados significativos de la intervención del farmacéutico, con impactos positivos para los pacientes<sup>14</sup>.

## Justificación

El tema de la seguridad en el manejo de medicamentos, y los modelos de gestión integrada, obligan a los farmacéuticos a liderar programas de transición farmacoterapéutica continuada. El objetivo de esta monografía es contribuir a sentar las bases, establecer los puntos estratégicos de actuación y dar a conocer modelos de práctica clínica útiles y reproducibles en cualquier área sanitaria del Sistema Nacional de Salud.

## Análisis estratégico

### Gestión clínica de los farmacéuticos para desarrollar un programa de continuidad asistencial

La constitución de complejos hospitalarios y los modelos de la gestión integrada entre la atención especializada y primaria generan objetivos comunes, con la necesidad de coordinar las directrices de actuación y los planes de trabajo. En estos nuevos modelos de gestión, la continuidad asistencial es fundamental. La atención farmacéutica es una actividad clave para optimizar la transición de los pacientes entre niveles asistenciales, y por ello los farmacéuticos deben ser referentes en la coordinación multidisciplinaria de este tipo de programas. Para ello, es fundamental la creación de una organización interna y la coordinación de los servicios de farmacia hospitalaria y de atención primaria, bajo la cual debe crearse un comité de continuidad asistencial que organice y marque las directrices de actuación conjuntas de ambas estructuras. Este comité debe estar coordinado por un farmacéutico de hospital y otro de atención primaria que actúen de interlocuto-

res de los problemas y flujo de pacientes con el resto de los farmacéuticos. El objetivo de este comité interno será determinar las actividades conjuntas prioritarias y a optimizar en los servicios de farmacia, para favorecer la accesibilidad de los medicamentos y descongestionar el flujo de pacientes, además de mejorar la seguridad en el uso de medicamentos entre niveles. En este sentido, debe priorizarse la creación y la integración de<sup>15</sup>:

- Un circuito normalizado de comunicación.
- Procedimientos normalizados de trabajo del trámite de medicamentos como los de uso hospitalario, los de dispensación hospitalaria o para indicaciones fuera de ficha técnica.
- Procedimientos normalizados de trabajo en el trámite de la monitorización farmacocinética y el seguimiento de medicamentos de alto riesgo.
- Programas de conciliación de medicación (sobre todo para pacientes polimedificados).

- Programas de educación farmacoterapéutica dirigidos a pacientes y cuidadores.
- Análisis de estrategias de optimización de coste conjuntas.
- Estrategias de mejora e investigación en la aplicación de nuevas tecnologías en el seguimiento farmacoterapéutico integrado.

Todas estas tareas se engloban en los programas de continuidad asistencial de los servicios de farmacia, que deben ser conocidos y promovidos por las direcciones sanitarias y divulgadas a todos los profesionales sanitarios. Basado en estos fundamentos, cabe destacar el *Medication REACH Program del Einstein Medical Center* en Filadelfia, premiado entre las ocho mejores iniciativas de continuidad asistencial por la *American Society of Health System Pharmacists* y la *American Pharmacists Association*. Este programa se fundamenta en planes de trabajo centrados en la integración del farmacéutico en equipos multidisciplinares para asesorar y gestionar la medicación, en el liderazgo de estrategias de conciliación de la medicación y en la educación de los pacientes para garantizar la adherencia a los tratamientos<sup>16</sup>.

## Etapas del desarrollo de un programa de continuidad asistencial en farmacoterapia

El desarrollo de un programa de este tipo requiere determinar los puntos de actuación del flujo de medicamentos donde la transición del paciente pueda generar errores en su historia farmacoterapéutica (Figura 1)<sup>17</sup>.

El ingreso de los pacientes en el hospital es la etapa en la cual con más frecuencia se detectan o generan errores de medicación a causa del proceso de transición entre niveles, debido a la falta de información del tratamiento domiciliario o a problemas en la historia farmacoterapéutica del paciente.

Los problemas con la medicación en la transición asistencial dentro de las unidades clínicas del hospital se deben a la falta de procedimientos estandarizados o a la mala coordinación de los profesionales sanitarios.

El alta de los pacientes es otro de los procesos críticos en que la prevalencia de errores de medicación es alta, en muchas ocasiones por discrepancias entre la medicación domiciliar y la prescrita al alta, y por falta de información o entendimiento del tratamiento por parte de los pacientes o cuidadores.

En general, en todas ellas las causas principales de estos errores son la falta de comunicación entre los profesionales y la falta de entendimiento con el paciente. Estudios americanos reflejan que el médico especialista y el de atención primaria tienen una comunicación directa para definir el plan de cuidados de un paciente tras el alta hospitalaria sólo en un 3% a un 20% de los casos<sup>6</sup>, y menos del 30% de los pacientes que necesitan un seguimiento o plan de cuidados tras el alta lo completan<sup>18</sup>.

Para resolver este problema pueden establecerse diferentes medidas, y el farmacéutico es el profesional idóneo para coordinar y dirigir programas de continuidad. Sin embargo, en el año 2006 sólo un 5% de los farmacéuticos estaban implicados en este tipo de tareas asistenciales<sup>19</sup>. En los últimos años se están promoviendo iniciativas importantes para el

desarrollo de planes que mejoren la calidad asistencial y reduzcan los costes económicos derivados de los errores de transición que llevan a reingresos hospitalarios y visitas a urgencias. Así, por ejemplo, en Estados Unidos, en el año 2011, como parte del programa *Affordable care act, the partnership for patients: better care, lower cost*, se propusieron programas de continuidad asistencial dirigidos por farmacéuticos, con objetivos marcados: reducir un 20% los reingresos y un 50% el riesgo de acontecimientos adversos por medicamentos<sup>20</sup>.

La implantación de este tipo de programas abarca diferentes y heterogéneas etapas en el cuidado del paciente, e inicialmente la falta de recursos y la elevada carga asistencial pueden dificultar su implantación. Es por ello que surgen programas de continuidad "parciales", centrados en pacientes de especial riesgo como pueden ser los crónicos, los polimedicados y los de edad avanzada.

### Estrategias a desarrollar

Todos los profesionales y directivos sanitarios deben ser partícipes y proactivos en la aplicación de estrategias que favorezcan la optimización de la continuidad asistencial de los pacientes entre niveles, sobre todo en la actualidad, con la implantación de modelos de gestión integrada de áreas sanitarias en las comunidades autónomas.

Entre las estrategias recomendadas cabe destacar<sup>13-17</sup>:

#### **La implantación de procedimientos normalizados de trabajo para la derivación de pacientes entre niveles asis-**

#### **tenciales y la transmisión de un plan de cuidados único y actualizado**

Para ello es fundamental establecer un procedimiento sistemático, validado y reconocido por todos los profesionales sanitarios, de derivación de pacientes entre niveles asistenciales. El desarrollo y la disponibilidad de herramientas tecnológicas son fundamentales para este propósito (p. ej., el desarrollo de la historia electrónica para unificar y acceder a toda la información clínica, o la aplicación de la telemedicina para mejorar la comunicación directa y rápida entre profesionales). Sin embargo, es importante coordinar y fomentar la actualización de estas herramientas, ya que si no también podrían generarse muchos errores de transición. En este punto, los farmacéuticos de hospital y de atención primaria desempeñan un papel clave mediante la integración en equipos clínicos multidisciplinares de los diferentes ámbitos asistenciales, con el objetivo de apoyar, asesorar y coordinar tareas de unificación, comunicación y seguimiento del tratamiento y cuidados de los pacientes.

#### **La implantación de actividades de conciliación de la medicación al ingreso y al alta de los hospitales**

Los problemas relacionados con los medicamentos que ocurren en la transición de niveles asistenciales se deben principalmente al desconocimiento o a la información incompleta del tratamiento actual de los pacientes, con lo cual en esta transición pueden producirse omisiones de medicamentos ambulatorios necesarios, duplicidades, prescripciones de dosis o formas de administración incorrectas, etc. Por ello, la conciliación de la medicación se ha convertido en un proceso funda-

mental en la prevención de acontecimientos adversos por medicamentos en la transición de los pacientes entre los diferentes niveles asistenciales. Nuevamente, los farmacéuticos de hospital y de atención primaria son los profesionales idóneos, por sus conocimientos y por su actuación transversal sobre toda la farmacoterapia del paciente. Así, la coordinación entre farmacéuticos de hospital y de atención primaria es fundamental para abordar la implantación de un procedimiento de conciliación estandarizado y sistemático en todos los niveles de la asistencia sanitaria de los pacientes.

### **La implantación de actividades de conciliación de la medicación en atención primaria**

Las actividades de conciliación tienen su referente de aplicación en el ámbito hospitalario, pero poco a poco, como consecuencia de la necesidad de manejar la medicación de manera continua en el tiempo, ha cobrado gran importancia la conciliación en el paciente ambulatorio en sus transiciones en atención primaria (cambios de domicilio o del médico de familia), así como en las consultas con médicos especialistas sin ingresos hospitalarios. En el año 2007, el *Institute for Healthcare Improvement* redefinió la conciliación de la medicación, introduciendo la idea de que ésta debe realizarse no sólo en pacientes al alta o el ingreso hospitalario, sino también en atención primaria. Esta tendencia nuevamente pone de manifiesto la necesidad de planes de continuidad farmacoterapéutica integrados y coordinados por los farmacéuticos de hospital y de atención primaria<sup>21</sup>.

### **La implantación de medidas educativas para los pacientes o los**

### **cuidadores, y actividades de mejora de adherencia a los tratamientos**

La integración del paciente (o su cuidador) como figura proactiva en su autocuidado es clave para el éxito de los programas de continuidad asistencial y para la optimización de la farmacoterapia y el cuidado de las enfermedades crónicas. Para ello se han establecido medidas educativas, sobre todo al alta hospitalaria o en transiciones entre niveles, dirigidas a la adecuada comprensión de la enfermedad y de los tratamientos o los cuidados. Es fundamental ofrecer información verbal y escrita (con instrucciones sencillas y claras), sobre todo la relacionada con la medicación, y asegurarse de su adecuada comprensión por parte del paciente o del cuidador. Las actividades dirigidas a garantizar la adherencia a los planes de cuidado y farmacoterapia normalmente se establecen a través de llamadas telefónicas al alta o en las visitas del paciente a atención primaria. De nuevo, los farmacéuticos de hospital y de atención primaria son los profesionales más preparados para dirigir, coordinar y aplicar medidas educativas y de adherencia farmacoterapéutica.

### **Conciliación de la medicación**

La conciliación de la medicación puede definirse como la práctica desarrollada para prevenir errores de medicación en los puntos de transición asistencial, y consiste en la identificación de discrepancias medicamentosas no intencionadas en el régimen terapéutico prescrito entre los diferentes niveles asistenciales o ámbitos de hospitalización, completando una historia farmacoterapéutica veraz y actualizada del paciente<sup>22</sup>.

La aplicación de este tipo de estrategias sobre la continuidad asistencial de los pacientes se

hace necesaria debido a las barreras actuales del sistema. En primer lugar, la información clínica está muy fragmentada, y las fuentes y los registros de medicación son diversos y en su mayoría incompletos o no actualizados. En segundo lugar, un mismo paciente puede ser atendido en diferentes centros públicos o privados, en general no interrelacionados, donde el flujo de información clínica no se complementa. Por ello, el éxito de un programa de conciliación depende de la integración de profesionales y de la incorporación tecnológica, en la cual el farmacéutico constituye una pieza angular en su coordinación y dirección. Por ello, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en su documento *2020: Hacia el futuro con seguridad*, incorpora entre sus objetivos estratégicos la consecución de procedimientos normalizados de conciliación de la medicación en el 80% de los hospitales de la red del Sistema Nacional de Salud.

La *American Pharmacists Association* y la *American Society of Health System Pharmacists* publicaron en marzo de 2012 un listado de buenas prácticas para optimizar los procesos de conciliación de la medicación, como medida estrella de la mejora de la continuidad asistencial. En este listado se describen una serie de principios necesarios para la implantación de un programa de conciliación de calidad<sup>23</sup>:

- El proceso de conciliación debe centrarse en el paciente y “para el paciente”.
- La conciliación es un proceso multidisciplinario en el cual todos los profesionales implicados deben estar formados y concienciados.
- La conciliación debe ser un proceso estandarizado basado en la comunicación entre los profesionales y el paciente.

- La incorporación de la tecnología es fundamental para conseguir historias clínicas y farmacoterapéuticas únicas y actualizadas. Sin embargo, esto no excluye la participación activa del paciente o cuidador en este proceso, además de transmitirle su responsabilidad sobre su salud y su autocuidado.
- La conciliación de la medicación debe ser un proceso en continua actividad y revisión para mejorar la calidad de su desarrollo.

Según la *Joint Commission*, en un programa de conciliación se reconocen las siguientes etapas<sup>7</sup>:

- Revisión de la farmacoterapia habitual o domiciliaria y creación de una lista actualizada del tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente en el proceso de transición, detallando la forma y la frecuencia de administración, su indicación de uso, la dosificación y cualquier otra información relevante sobre el fármaco.
- Revisión del tratamiento prescrito, haciendo una lista con los medicamentos prescritos en el nuevo nivel asistencial.
- Comparar y valorar dentro del equipo clínico multidisciplinario las dos listas de medicamentos recopilados.
- Detectar posibles discrepancias no justificadas y resolverlas.
- Comunicar e informar al paciente o al cuidador de los cambios definitivos en su historia farmacoterapéutica.

El número de errores de medicación se reduce cuando se implanta un programa de

conciliación, ya que se ha demostrado que los pacientes que presentan discrepancias entre sus medicaciones tienen mayor riesgo de presentar acontecimientos adversos que puedan afectar significativamente a su salud. Sin embargo, su repercusión clínica en términos de salud es cuestionada y los resultados son controvertidos. Ciertos estudios muestran reducciones significativas de los reingresos o de las visitas a urgencias, mientras que otros no alcanzan dicha significación. Lo que sí parece unánime es que las estrategias de coordinación entre profesionales, el desarrollo tecnológico, los programas de conciliación y la educación del paciente muestran este impacto positivo en la calidad del sistema sanitario, con ahorros económicos muy importantes<sup>12</sup>.

Por todo ello, establecer o sistematizar un plan de continuidad asistencial basado en procesos de conciliación de la medicación es fundamental para coordinar y actuar sobre todos los puntos críticos de transición del paciente, de manera que la repercusión clínica sea patente, en combinación con estrategias de selección de pacientes según riesgo o con la elaboración de guías clínicas de conciliación (p. ej., la del Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Urgencias [FASTER])<sup>24</sup> o la utilización de tecnología aplicada a la educación y adherencia a tratamientos, que permitan desahogar la necesidad de personal para la aplicación de estos programas.

## Continuidad asistencial en pacientes polimedcados

El aumento de la esperanza de vida, la intensificación en la farmacoterapia y la realización de un mayor número de intervenciones preventivas, con objetivos terapéuticos cada

vez más estrictos, son algunos de los factores que están influyendo en que cada vez sean más los pacientes que utilizan un número considerable de fármacos para prevenir o tratar problemas de salud. En España, la frecuencia de polifarmacia en los mayores de 65 años no institucionalizados es de  $2,6 \pm 2,0$  medicamentos por paciente<sup>25</sup>.

La estrategia promovida en España por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, de mejorar la atención a los pacientes crónicos y polimedcados, tiene como objetivo principal implantar procedimientos de control de la calidad de la prestación farmacéutica, que establezcan modelos de relación entre los profesionales sanitarios, para abordar un adecuado control que contribuya a conseguir la efectividad y la seguridad de los tratamientos con fármacos que reciben estos pacientes, mejorando tanto la calidad asistencial como la eficiencia en el uso de los recursos<sup>26</sup>. Numerosas comunidades autónomas (Murcia, Galicia, Andalucía, Madrid y Extremadura, entre otras) han elaborado, dentro de esta estrategia o anteriormente a ella, sus propios programas de atención al paciente polimedcado<sup>27</sup>. En todos estos programas, para el adecuado control y seguimiento de estos pacientes se requiere un trabajo coordinado entre los distintos niveles asistenciales y entre todos los miembros del equipo multidisciplinario.

La polimedcación o polifarmacia consiste en la administración de varios medicamentos durante un tiempo prolongado<sup>28</sup>. Puede definirse atendiendo a criterios de cantidad o de calidad. Desde un punto de vista cuantitativo, se refiere al número de fármacos que consume el paciente, pero no existe consenso en la literatura científica para establecer el límite de fármacos a partir del cual se hablaría de

polimedicación. Algunos autores consideran que tomar más de dos medicamentos ya es polimedicación<sup>29</sup>, para otros el límite está en tres<sup>30</sup> e incluso algunos hablan de un número diferente según se trate de pacientes institucionalizados o ambulatorios<sup>29</sup>. El punto de corte más utilizado en la literatura es el de cinco medicamentos<sup>31</sup>. El Ministerio de Sanidad y Política Social considera polimedicados a los “pacientes con enfermedad crónica que están tomando más de seis medicamentos, de forma continuada, durante un periodo igual o superior a 6 meses”<sup>26</sup>. El número de medicamentos obedece a criterios arbitrarios, pero parece clara la relación entre un mayor número de medicamentos y la posibilidad de padecer problemas relacionados con ellos<sup>32</sup>.

Al hablar de polimedicación es mejor considerar sólo los medicamentos de uso crónico, aunque conviene tener en cuenta el resto de fármacos por el riesgo de producir problemas relacionados (duplicidades, interacciones...). Igualmente, hay que considerar no sólo los medicamentos prescritos por los facultativos sino también los de venta libre y los que el paciente toma por su cuenta o por recomendación de terceros. Por este motivo, a veces hay un desfase entre la medicación que figura en los registros clínicos (fármacos prescritos) y la que en realidad toma el paciente.

Sin embargo, la importancia de la polimedicación radica más en su definición cualitativa: la polimedicación se entiende como el hecho de tomar medicamentos con un uso inadecuado<sup>33</sup>. En este sentido, Rollason y Vot<sup>34</sup> distinguen tres posibles situaciones que podrían ser muy útiles para contextualizar el estudio de la polimedicación:

- Polimedicación adecuada: el paciente toma muchos fármacos, pero todos

tienen indicación clínica. Aquí no se persigue reducir el número, sino mantener la adecuación.

- Polimedicación inadecuada: se toman más medicamentos de los clínicamente indicados. El objetivo es reducir al máximo el número de fármacos inapropiados.
- Pseudopolimedicación: sería el caso del paciente en cuyo historial están registrados más fármacos de los que realmente está tomando. El objetivo es conseguir conciliar la medicación entre los distintos profesionales y niveles asistenciales<sup>35</sup>.

La polimedicación en sí supone un factor de riesgo de numerosos problemas. Por un lado, el cumplimiento terapéutico disminuye cuanto mayor es el número de fármacos prescritos, y de ahí que uno de los principales objetivos sea aumentar el cumplimiento en los pacientes polimedicados. Lo mismo ocurre con las interacciones medicamentosas y con los efectos adversos<sup>34-36</sup>. Hay estudios que encuentran que el 35% de los pacientes ancianos polimedicados desarrollan algún efecto adverso<sup>37</sup>. Todo esto conlleva un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad. No obstante, muchos de los factores asociados a la polimedicación pueden paliarse o ser reversibles, con lo que probablemente muchos efectos sean prevenibles. Se han descrito diferentes factores de riesgo, de los cuales se señalan algunos en la Tabla 1.

Por tanto, para realizar una valoración integral del paciente polimedicado es necesario evaluar no sólo aspectos biomédicos, sino también factores psicológicos, funcionales y sociales. Debe hacerse una evaluación de la

### Factores dependientes del paciente

- Factores biológicos: edad superior a 75 años, sexo femenino.
- Consumo de fármacos específicos: ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, analgésicos, inhibidores de plaquetas o espasmolíticos.
- Morbilidad asociada: tener tres o más enfermedades crónicas, enfermedades respiratorias, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes y síntomas digestivos.
- Factores psicológicos: depresión, escasa autopercepción de la salud.
- Factores sociales: situación económica deficiente, nivel educativo bajo, soledad, situación de dependencia, vivir en zonas rurales.

### Factores dependientes del sistema sanitario

- Contacto con los servicios sanitarios en los últimos 3 meses.
- Ingresos hospitalarios previos.
- Haber tenido consultas con diversos especialistas.
- Ser atendido por diferentes prescriptores o acudir a múltiples farmacias.
- Discrepancia entre pacientes y facultativos en cuanto a la historia farmacoterapéutica.

**Tabla 1.**

Factores dependientes e independientes asociados a la polimedicación adecuada<sup>27</sup>.

adecuación terapéutica y de la adherencia terapéutica, así como una evaluación psicosocial que incluyan la situación funcional, emocional y sociofamiliar del paciente.

El abordaje del paciente polimedicado y las recomendaciones para una prescripción adecuada, como las directrices de la Organización Mundial de la Salud, incluyen revisar regularmente el tratamiento. Esta revisión debe realizarse con cada paciente nuevo, cada 6 a 12 meses y cuando haya cambios en el tratamiento<sup>38</sup>.

Los diferentes programas de apoyo al paciente polimedicado deberían ir encaminados a tratar de mejorar la adecuación de los tratamientos antes de reducir su número. La intervención del farmacéutico en los distintos puntos de la prescripción resulta de especial importancia para la adecuación de ésta<sup>39,40</sup>. Además, cualquier intervención dirigida a adecuar la polimedicación debe tener en cuenta los factores determinantes del paciente, no sólo físicos sino también psicológicos, familiares y sociales, así como los propios del sistema sanitario. Por lo tanto, el abordaje deberá tener en cuenta a todos los profesionales que intervienen en el proceso terapéutico en cualquier fase de la cadena. La coordinación entre niveles y profesionales resulta imprescindible.

El farmacéutico revisará el tratamiento de estos pacientes con la finalidad de evaluar criterios de idoneidad y adecuación a la patología y las condiciones clínicas del paciente, y de identificar problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación, manifestados o potenciales. Emitirá un informe detallado del tratamiento farmacoterapéutico del paciente en términos de eficacia, seguridad y eficiencia, y

formulará una propuesta de intervención al respecto.

### **Educación e implicación de los pacientes y de los cuidadores en los programas de continuidad asistencial**

La asistencia sanitaria ha tenido en los últimos años una importante transformación, desde un enfoque tradicional y paternalista, en el cual el profesional sanitario ocupa el centro del sistema y es el que toma las decisiones, hacia un modelo en que el paciente tiene un papel más proactivo en los temas referentes a su salud. El desarrollo de programas que consigan implicar al paciente para mejorar el cumplimiento terapéutico y hacerle partícipe del proceso de conciliación de la medicación constituye una de las prioridades del sistema sanitario<sup>22</sup>.

Una de las dificultades de la conciliación de la medicación es la falta de coordinación y de comunicación entre el sistema sanitario y el paciente. Es necesario implicar al paciente para que contribuya en la revisión y la actualización de su tratamiento cada vez que acuda al sistema sanitario<sup>41</sup>. Además, los pacientes demandan más información y de mejor calidad sobre su enfermedad, sobre las opciones terapéuticas disponibles y sobre la atención sanitaria que reciben, y quieren participar en las decisiones terapéuticas que les afectan directamente (no decidir también es una decisión).

Se sabe que proporcionar información y educación sanitaria a los pacientes puede incrementar su satisfacción, mejorar la percepción sobre su estado de salud, potenciar la capacidad de autocuidado y reducir el gasto

sanitario<sup>42</sup>. Por lo tanto, hemos de contribuir a que el paciente esté informado y a que se comprometa y sea autónomo<sup>43</sup>.

### **Mejorar la información sanitaria del paciente**

Una de las causas más importantes de los errores de medicación es la falta de comunicación sobre los tratamientos entre los profesionales sanitarios y el paciente, los familiares o los cuidadores<sup>41</sup>. La información debe ser personalizada, basada en la evidencia, presentando las ventajas y los inconvenientes de cada opción, asegurándonos de que nos comprenden y proporcionando información complementaria.

### **Promover la implicación del paciente en las decisiones clínicas**

El paciente debe conocer las alternativas terapéuticas, y ponderar los aspectos positivos y negativos con el fin de tomar una decisión informada. Hoy en día, el sistema dispone de diferentes iniciativas, como la *Universidad de pacientes* dedicada a pacientes, familiares, cuidadores, voluntarios y ciudadanos en general, en la cual se destaca el papel del paciente en la toma de decisiones<sup>44</sup>. Otras estrategias de interés son los instrumentos de ayuda para la toma de decisiones (*Decision Aids*), que son documentos en soporte papel o electrónico con la información necesaria y objetiva presentada de manera sencilla y comprensible para ayudar a los pacientes a implicarse en la toma de decisiones sobre su enfermedad, entre las que destacan la página del hospital de Ottawa (<http://decisionaid.ohri.ca/decaids.html>), la página del *National Prescribing Centre* (<http://www.npc.nhs.uk/>

[patients\\_medicines/](http://patients_medicines/)) y en España la página de la Junta de Andalucía (<http://www.saludeandalucia.es/>). Los instrumentos de ayuda para la toma de decisiones mejoran el conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad, sobre las opciones de tratamiento y sobre los resultados esperados<sup>45</sup>. La difusión de estas tecnologías abre nuevas perspectivas en la manera de plantear las intervenciones para mejorar la adherencia.

### **Involucrar al paciente en mejorar la seguridad**

Últimamente se ha extendido la idea que apuesta por involucrar al paciente y su entorno en la seguridad. Diversos hospitales de Estados Unidos, Canadá y Europa han empezado a desarrollar metodologías que trabajan con esa idea. En noviembre de 2003, el *National Health Service* (NHS) de Reino Unido, por medio de la *National Patient Safety Agency*, elaboró el documento titulado *Seven steps to patient safety for primary care*, que es una guía de buenas prácticas para conseguir una organización sanitaria más segura, y que en su punto número cinco hace referencia a involucrar y comunicarse con pacientes y público para mejorar la seguridad<sup>46</sup>. En una reciente revisión sistemática se han analizado diversos estudios con el objetivo de comprobar si involucrar de forma activa al paciente en su proceso de tratamiento es determinante para su seguridad. Los resultados no permiten concluir que este método sea una herramienta eficaz para evitar efectos no deseados. Sin embargo, y de forma excepcional, sí se observa una mejora notable en los casos de autogestión de la medicación. La conclusión del informe es que hay un beneficio importante y destacable para la seguridad del paciente en los casos de automedicación<sup>47</sup>.

### Potenciar el autocuidado

Se ha demostrado que las medidas educativas y la implicación activa de los pacientes en su autocuidado reduce el número de ingresos y las visitas a urgencias<sup>12</sup>. El autocuidado puede definirse como el conjunto de recursos personales que voluntariamente pone en marcha el individuo sano o enfermo, para consigo o para con otros, con el fin de incrementar la calidad de vida integral a lo largo de toda su vida (I Conferencia Internacional sobre Promoción de la Salud – Ottawa, 1986). Para promover el autocuidado existen iniciativas como el *Expert Patients Programme* del NHS<sup>48</sup>, que es un programa de autogestión para las personas que viven con una enfermedad crónica cuyo objetivo es apoyarlas aumentando su confianza y mejorando su calidad de vida, y el programa Paciente experto del Institut Català de la Salut<sup>49</sup> que potencia el autocuidado a través de una iniciativa multidisciplinaria basada en la colaboración entre el paciente y el profesional sanitario, incidiendo en la mejora de la calidad de vida de los enfermos crónicos y la de sus familiares, compartiendo con ellos la toma de decisiones como una parte más del proceso asistencial.

Los farmacéuticos de hospital y de atención primaria ocupan un lugar importante dentro del equipo multidisciplinario para elaborar y proporcionar información sanitaria al paciente en los distintos soportes disponibles, promover la implicación del paciente en la toma de decisiones, procurar formación a los profesionales sanitarios, evaluar la adherencia y fomentar la investigación.

El reto de los sistemas sanitarios será saber adaptarse a las nuevas tecnologías de la información y a los cambios en los propios pacientes, cada vez más exigentes, mejor in-

formados y más decididos a asumir responsabilidades en su autocuidado.

### Informatización y utilización de nuevas tecnologías en los programas de conciliación

Desde la publicación del informe americano *To err is human*<sup>50</sup>, que mostró al mundo el número de errores médicos evitables que ocurren cada día y demostró la necesidad de concienciar a los profesionales en materias relativas a la seguridad del paciente, los registros electrónicos de salud y las tecnologías de la información relacionadas con la salud se han promovido como un medio para mejorar la seguridad del paciente<sup>51</sup>.

No existe una solución universal para atajar los problemas de seguridad en la medicación de los pacientes, pero la clave se encuentra en las tecnologías de la información. Estas herramientas ayudarían, entre otros aspectos, a minimizar las causas de la no conciliación, facilitando la integración de toda información farmacoterapéutica y clínica para su posterior utilización en la toma de decisiones clínicas (p. ej., decidir si es preciso continuar o no con un determinado tratamiento)<sup>52</sup>.

Los programas de prescripción electrónica facilitan la tarea del facultativo a la hora de prescribir, y si además estos programas se acompañan de sistemas de apoyo a la toma de decisiones terapéuticas engarzados en el módulo de prescripción, donde se tengan en cuenta no sólo datos de los medicamentos (dosis, interacciones...) sino también datos inherentes al propio paciente (alergias, patologías, análisis...), se favorecerá una prescripción más segura. Estos sistemas controlan las alergias a fármacos, los calendarios de medicación, las duplicidades, las contraindi-

caciones, las interacciones medicamentosas, las dosificaciones en situaciones especiales y un largo etcétera de aspectos de innegable valor en el proceso de conciliación.

Estos sistemas han de estar integrados con el resto de los datos e información de la historia clínica informatizada, que debe de ser compartida por todos los niveles asistenciales (primaria, especializada, sociosanitarios) y estar accesible a todos los proveedores de servicios sanitarios<sup>53</sup>.

Sin embargo, aunque estos sistemas acaban con antiguos errores, pueden dar lugar a la aparición de otros nuevos, relacionados sobre todo con la continuidad o la discontinuidad en la prescripción de los tratamientos<sup>54</sup>. De hecho, el estudio de Kaboli *et al.*<sup>55</sup> del año 2004 muestra que la lista de medicamentos que se encuentra en los registros clínicos informatizados de atención primaria no coincide en muchos casos con lo que real-

mente está tomando el paciente. Esto pone de manifiesto que es fundamental mejorar la calidad de los registros de la medicación activa de los pacientes para conseguir que sean completos y fiables, sobre todo en el ámbito ambulatorio. Para ello, es necesario implicar al paciente en su actualización y así garantizar su coherencia con lo que el paciente toma en realidad<sup>22</sup>.

Como alternativa más innovadora, algunos trabajos hablan de los *personal health records* (historias clínico-sanitarias personales). Se trata de un conjunto de herramientas informáticas en línea, en forma de historia clínica concisa, donde los pacientes son los encargados de introducir, organizar y actualizar los datos (incluyendo la medicación prescrita y la que toma en ese momento). Los datos también pueden ser introducidos y recuperados, incluso de manera automática, por terceras partes, pero es el propio usuario quien controla el acceso<sup>53</sup>.

## Conclusiones

- La atención sanitaria centrada en el paciente obliga a desarrollar estrategias de continuidad asistencial, que garanticen la seguridad y la optimización de los recursos sanitarios.
- La farmacoterapia es un punto clave y de especial relevancia en las transiciones asistenciales, en particular en los pacientes polimedicados. La conciliación de la medicación y la educación del paciente son herramientas esenciales para prevenir errores en la transición farmacoterapéutica.
- El desarrollo de programas que consigan implicar al paciente para mejorar el cumplimiento y hacerle partícipe de su autocuidado constituye una prioridad para cualquier sistema sanitario. Por tanto, el reto que debemos plantearnos es conseguir un paciente más informado, comprometido y autónomo.
- Los farmacéuticos de hospital y de atención primaria desempeñan un papel fundamental, dentro de los diferentes equipos asistenciales, en el desarrollo de planes de continuidad farmacoterapéutica que garanticen la seguridad y la eficiencia de los tratamientos para los pacientes.

# Bibliografía

1. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS. 2005. Informe febrero 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Disponible en: <http://213.165.71.127/esmon-publicidad/qbook-bayer/farmacia-hospitalaria/mo-nografico01/>
2. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. Grupo de Trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
3. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio\\_apeas.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio_apeas.pdf).
4. Estudio EARCAS: Eventos Adversos en Residencias y Centros Asistenciales Sociosanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad; 2011. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EARCAS.pdf>.
5. Rozich J, Resar R. Medication safety: one organization's approach to the challenger. *J Clin Outcomes Manag*. 2001;8:27-34.
6. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patients safety and continuity of care. *JAMA*. 2007;297:831-41.
7. Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations 2005. Proposed patient safety standards for 2005. [online]. (Consultado el 15 de Julio de 2013). Disponible en: [http://www.jointcommission.org/standards\\_information/standards.aspx](http://www.jointcommission.org/standards_information/standards.aspx)
8. 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(5):510-5.
9. Soler-Giner E, Izuel-Ramia M, Villar-Fernández I, Real Campaña JM, Carrera Lasfuentes P, Rabanaque Hernández MJ. Calidad de la recogida de la medicación domiciliaria en urgencias: discrepancias en la conciliación. *Farm Hosp*. 2011;35(4):165-71.
10. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med*. 2003;138:161-7.
11. Coleman EA, Smith JD, Raha D, Min S. Posthospital medication discrepancies. Prevalence and contributing factors. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1842-7.
12. Kwan JL, Lisha L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy. *Ann Intern Med*. 2013;158:397-403.
13. Hume AL, Kirwin J, Bieber HL, Couchenour RL, Hall DL, Kennedy AK, et al. Improving care transitions: current practice and future opportunities for pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2012;32(11):e326-37.
14. Ellit GR, Brien JE, Aslani P, Chen TF. Quality patient care and pharmacists' role in its community: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2009;43:677-91.
15. Espínola García E. Plan de mejora de calidad del circuito de continuidad asistencial de la unidad de gestión clínica de farmacia interniveles e intercentros. Consultado en 2013. Disponible en: <http://www.ugcfarmacigranada.com/attachments/article/31/>

- PLAN%20DE%20MEJORA%20DE%20%20LA%20 CALIDAD%20DEL%20CIRCUITO%20DE%20CONTI- NUIDAD%20ASISTENCIAL%20DE%20LA%20UGC. pdf
16. ASHP-APhA medication management in care transitions best practices. (Consultado el 10 de julio de 2013). Disponible en: <http://www.pharmacist.com/medication-management-care-transitions-best-practices>.
  17. Kirwin J, Canales AE, Bentley ML, Bungay K, Chan T, Dobson E, *et al*. Process indicators of quality clinical pharmacy services during transitions of care. *Pharmacotherapy*. 2012;32:e338-47.
  18. Moore C, McGinn T, Halm E. Tying up loose ends: discharging patients with unresolved medical issues. *Arch Intern Med*. 2007;167:1305-11.
  19. Vidyarthi AR, Arora V, Schnipper JL, Wall SD, Wathcher RM. Managing discontinuity in academic medical centers: strategies for a safe and effective resident sign-out. *J Hosp Med*. 2006;1:257-66.
  20. Centers for Medicare & Medicaid Services. Community based care transitions program. (Consultado en julio de 2013). Disponible en: [http://www.cms.gov/Medicare/Demonstration-Projects/DemoProjects-EvalRpts/downloads/CCTP\\_FactSheet.pdf](http://www.cms.gov/Medicare/Demonstration-Projects/DemoProjects-EvalRpts/downloads/CCTP_FactSheet.pdf)
  21. The Institute for Healthcare Improvement. Protecting 5 million lives from harm campaign. Getting started kit: prevent adverse drug events (medication reconciliation) how-to guide. Institute for Healthcare Improvement; 2007. Disponible en: [www.ihc.org/](http://www.ihc.org/)
  22. Roure Nuez C. Conciliación de la medicación: una herramienta necesaria para garantizar la continuidad asistencial y mejorar la seguridad del paciente. *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2010;22:19-26.
  23. ASHP-APhA improving care transitions: optimizing medication reconciliation. (Consultado en julio de 2013). Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/Policy/PatientSafety/Optimizing-Med-Reconciliation.aspx>
  24. Grupo Red FASTER-SEFH. Guía de conciliación en urgencias. (Consultado en septiembre de 2013). Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56\\_congreso/miercoles\\_16.30\\_sala4\\_beatriz\\_calderon.pdf](http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56_congreso/miercoles_16.30_sala4_beatriz_calderon.pdf)
  25. Valderrama Gama E, Rodríguez Artalejo F, Palacios Díaz A, Gabarre Orús P, Pérez del Molino Martín J. Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Pública*. 1998;72:209-19.
  26. Programas de mejora en la atención a los pacientes crónicos y polimedificados durante el año 2009. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009;33:28.
  27. Villafaina Barroso A, Gavilán Moral E. Polimedición e inadecuación farmacológica: ¿dos caras de la misma moneda? *Pharm Care Esp*. 2011;13(1):23-9.
  28. Diz-Lois Martínez F, Fernández Álvarez O, Pérez Vázquez C. El paciente polimedificado. *Galicía Clin*. 2012;73(Supl.1):S37-S41
  29. Veehof LJG, Stewart RE, Haaijer-Ruskamp FM, Meyboom-de Jong B. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*. 2000;17:261-7.
  30. Jensen GL, Friedmann JM, Coleman CD, Smiciklas-Wright H. Screening for hospitalization and nutritional risks among community-dwelling older persons. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(2):201-5.
  31. Monane M, Monane S, Semla T. Optimal medication use in elders. Key to successful aging. *West J Med*. 1997;167:233-7.
  32. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, *et al*. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1142-8.
  33. Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A, Jiménez de Gracia L. Polimedición en personas mayores. *AMF*. 2012;8(8):426-33.
  34. Rollason V, Vot N. Reduction of polypharmacy in the elderly. A systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20:817-32.
  35. The Joint Commission. Issue 35: Using medication reconciliation to prevent errors. 2006.
  36. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):641-5.
  37. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, *et al*. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:945-8.
  38. Bravo Toledo R, Caballero Encinar N. Conciliación de la medicación en el paciente polimedificado. En: Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A, editores. *Polimedición y salud: estrategias para la adecuación terapéutica*. Barcelona: Fundesalud; 2011. Disponible en: [www.polimedificado.com](http://www.polimedificado.com)
  39. Castelino RL, Bajorek BV, Chen TF. Targeting suboptimal prescribing in the elderly: a review of the impact of pharmacy services. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1096-106.
  40. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, *et al*. Clinical medication

- review by a pharmacist of elderly people living in care homes, randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2006;35:586-91.
41. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. ISMP. Boletín N° 34. 2011. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/>
  42. Amado E. Participación de los pacientes en la toma de decisiones. Disponible en: <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Profesionals/Documents/Arxius/Presentacions%20Jornades/Ester%20Amado.pdf>
  43. Coulterand A, Ellins J. Effectiveness of strategies for informing, educating, and involving patients. *BMJ*. 2007;335:24-7.
  44. Universidad de pacientes. Fundación Josep Laporte 2010. Disponible en: <http://www.universidadpacientes.org/>
  45. O'Connor PM, Stacey D, Entwistle V, Llewellyn-Thomas H, Rovner D, Holmes-Rovner M, *et al*. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD001431.
  46. Siete pasos para la seguridad del paciente en atención primaria. Traducido de: *Seven steps to patient safety for primary care*. National Patient Safety Agency; 2006. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc\\_sp5.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp5.pdf)
  47. Hall J, Peat M, Birks Y, Golder S; PIPS Group, Entwistle V, Gilbody S, *et al*. Effectiveness of interventions designed to promote patient involvement to enhance safety: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(5):e10. Disponible en: <http://qualitysafety.bmj.com/content/19/5/e10.full.pdf+html>
  48. The Expert Patients Programme. NHS. Disponible en: <http://www.nhs.uk/NHSEngland/AboutNHSservices/doctors/Pages/expert-patients-programme.aspx>
  49. González Mestre A, Fabrellas Padres N, Agramunt Perelló M, Rodríguez Pérez E, Grifell Martín E. De paciente pasivo a paciente activo. Programa Paciente Experto del Institut Català de la Salut. *Revista de Innovación Sanitaria y Atención Integrada*. 2008;1(1): artículo 3. Disponible en: <http://pub.bsalt.net/risai/vol1/iss1/3/>
  50. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds; *To Err is Human: Building a Safer Health System*; Washington, National Academies Press, 1999.
  51. Radecki RP, Sittig DF. Application of electronic health records to the Joint Commission's 2011 National Patient Safety Goals. *JAMA*. 2011;306(1):92-3.
  52. Juvany R, Jodar R. Importancia de la conciliación de la medicación para garantizar la continuidad y la seguridad del proceso asistencial. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(15):672-3.
  53. Bravo Toledo R, Caballero Encinar N. Conciliación de la medicación en el paciente polimedcado. En: Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A, editores. *Polimedcación y salud: estrategias para la adecuación terapéutica*. Barcelona: FundeSalud; 2011. Disponible en: [www.polimedcado.com](http://www.polimedcado.com)
  54. Bassi J, Lau F, Bardal S. Using information technology in medication reconciliation: a scoping review. *Ann Pharmacother*. 2010;44:885-97.
  55. Kaboli PJ, McClimon BJ, Hoth AB, Barnett MJ. Assessing the accuracy of computerized medication histories. *Am J Managed Care*. 2004;10:872-7.



# 3

## Atención Farmacéutica basada en la evidencia

Oreto Ruiz Millo, Mónica Climente Martí



## **Oreto Ruiz Millo**

Especialista en Farmacia Hospitalaria.  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.



## **Mónica Climente Martí**

Jeefe de Servicio. Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.



# **Índice**

Evolución de la farmacia: del medicamento al paciente

Evidencia de la práctica farmacéutica orientada al paciente

Perspectivas de futuro

Bibliografía

# Evolución de la farmacia: del medicamento al paciente

## Bases de la atención farmacéutica

El papel tradicional del farmacéutico como profesional sanitario, centrado en la adquisición, la preparación y la dispensación de medicamentos, ha ido evolucionando hacia la provisión de un servicio integral antes, durante y después del tratamiento. Ya en el año 1975, Millis afirmaba en el informe *Pharmacists for the future* que la farmacia debía concebirse básicamente como un sistema de conocimientos que presta un servicio para la salud por medio de su dedicación a la comprensión de los fármacos y sus efectos<sup>1</sup>, considerando al farmacéutico como proveedor de cuidados de salud, orientado a las necesidades del paciente que utiliza medicamentos, que aporta sus conocimientos al sistema sanitario. En 1990, con la publicación del artículo *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*, Hepler y Strand renovaron la visión de la profesión farmacéutica proponiendo el concepto de *pharmaceutical*

*care* (atención farmacéutica) como “la provisión responsable de farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados predefinidos que mejoren la calidad de vida del paciente”<sup>2</sup>. De acuerdo con esta práctica, el farmacéutico de hospital debe asumir la corresponsabilidad y contribuir a la obtención de los resultados finales de la asistencia sanitaria, definidos como: 1) curación de la enfermedad, 2) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, 3) interrupción o enlentecimiento del proceso patológico, y 4) prevención de una enfermedad o de sus síntomas.

Este proceso evolutivo de la práctica farmacéutica ha permitido que la farmacia hospitalaria, adaptándose a los cambios experimentados en los sistemas de gestión sanitaria, a la mayor automatización de las funciones técnicas y logísticas, a la creciente complejidad de la farmacoterapia y a las mayores demandas de los pacientes, haya evolucionado desde el modelo tradicional hacia la farmacia clínica y,

más recientemente, a la atención farmacéutica como parte integrante de la atención sanitaria, convirtiéndose en un elemento necesario de la atención total de la salud.

Esta evolución es coherente con una nueva misión profesional del farmacéutico, en términos de "satisfacer las necesidades de los pacientes relacionadas con su farmacoterapia", garantizando su calidad, seguridad y eficiencia, en una sociedad altamente polimedificada, donde la morbimortalidad asociada a los medicamentos constituye un verdadero problema de salud pública.

La atención farmacéutica engloba todas aquellas actividades asistenciales del farmacéutico orientadas al paciente que utiliza medicamentos, y específicamente implica asumir los siguientes objetivos asistenciales<sup>3</sup>:

- Diseñar un plan de seguimiento capaz de evaluar los objetivos terapéuticos, en colaboración con el equipo sanitario y con el paciente.
- Recoger y organizar toda la información necesaria específica sobre la enfermedad, el paciente y el fármaco, así como aspectos éticos y farmacoeconómicos, a fin de detectar problemas relacionados con los medicamentos.
- Determinar la presencia de problemas relacionados con los medicamentos, en particular en los grupos de pacientes con mayor riesgo de presentarlos.
- Efectuar, de acuerdo con la evidencia científica, las recomendaciones necesarias para la resolución y la prevención de los problemas relacionados con los medicamentos.

- Tipificar las categorías y las causas de los problemas relacionados con los medicamentos.
- Evaluar en cada paciente los resultados intermedios y definitivos de la atención farmacéutica sobre su estado de salud y calidad de vida.

Así, el *Consenso sobre Atención Farmacéutica* publicado en 2001 por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad define el seguimiento farmacoterapéutico personalizado como "una práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con los medicamentos, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente"<sup>4</sup>.

La práctica del seguimiento farmacoterapéutico constituye hoy un proceso clave en los servicios de farmacia, e implica la participación activa del farmacéutico en el equipo de salud y la coordinación con otros niveles asistenciales, asumiendo su responsabilidad en el proceso asistencial como miembro del equipo interdisciplinar responsable de la farmacoterapia. Esto supone un reto para los servicios de farmacia hospitalaria, que han ido incrementando progresivamente su grado de implicación, ofreciendo niveles crecientes de responsabilidad clínica, tal como definió el Grupo de Evaluación de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)<sup>5</sup> (Tabla 1).

T01

Tabla 1.

Niveles de responsabilidad clínica del farmacéutico según el tipo de actuación y de implicación en la asistencia al paciente<sup>5</sup>.

AF hospitalaria en paciente hospitalizado	Nivel III: especialización clínica	Nivel II: integración equipo clínico	Nivel I: AF al paciente
Tiempo en planta (%)	20% (diaria)	60% (diaria)	100%
Trabajo diario con acceso a	Historia farmacoterapéutica	Historia clínica Paciente	Paciente
Ubicación del farmacéutico	Farmacia	Planta y Farmacia	Planta y paciente
Tipo de actuación e implicación			
A	Existe especialización por áreas clínicas: servicios médicos, quirúrgicos, infecciosas, cuidados críticos, pediatría, oncohematología.	Asistencia a las sesiones clínicas. Resolución de consultas e información activa. Pase de visita con el equipo médico en pacientes seleccionados.	Ingreso. Revisión de la historia clínica. Entrevista con el paciente y realización de la historia farmacoterapéutica. Valoración del tratamiento habitual y hospitalario.
B	Seguimiento de la prescripción de medicamentos. Evaluación prospectiva de los tratamientos en cuanto dosis, pauta, interacciones, alergias, duración y duplicidades.	Evaluación de los tratamientos con la documentación de la historia clínica y la información del pase de visita. Revisión de síntomas o patologías no tratadas. Utilización de la historia clínica para realizar actuaciones y como medio de comunicación con profesionales sanitarios.	Seguimiento. Detección y prevención de PRM. Valoración de la efectividad y la seguridad de los tratamientos instaurados. Valoración de pruebas complementarias y seguimiento. Valoración de los síntomas y la evolución del paciente.
C	Programas estructurados de intervenciones poblacionales (interacciones, MEMT, duplicidades, terapia secuencial). Atención consultas pasivas. Información activa sobre medicamentos a médicos y enfermeras. Selección de medicamentos para CFT para las áreas clínicas.	Seguimiento de la prescripción hospitalaria. Seguimiento de la prescripción mediante receta. Notificación de errores de medicación. Notificación de efectos adversos. Colaboración y elaboración de protocolos terapéuticos.	Alta: Información al paciente. Entrega de documentación gráfica. Valoración de recetas. Adecuación a los criterios de prescripción área salud. Consultas externas: Establecimiento de seguimiento de pacientes.
	Registro de la actividad. Evaluación de resultados de la actuación farmacéutica (valoración clínica, económica y humanística). Investigación y publicación de la actividad en revistas científicas.		

AF: atención farmacéutica; CFT: comisión de farmacia y terapéutica; MEMT: medicamentos de estrecho margen terapéutico; PRM: problemas relacionados con los medicamentos

## Práctica farmacéutica orientada al paciente: metodología

La atención farmacéutica es una práctica dirigida a identificar, resolver y prevenir los problemas de la farmacoterapia en el paciente. Con este fin se han publicado diversas metodologías de atención farmacéutica, como el *Pharmacists Workup of Drug Therapy*® (PWDT), la metodología *laser*® o el Método Dáder, entre otros, con el mismo objetivo principal de mejorar la calidad de la farmacoterapia que reciben los pacientes y reducir el riesgo inherente a la misma.

A pesar de la variabilidad existente entre las distintas metodologías, todas comparten la necesidad de implementar un proceso sistemático, global y eficiente de asistencia al paciente que nos permita alcanzar los objetivos establecidos, a través de tres pasos fundamentales: el análisis de situación, el plan de seguimiento y la evaluación de resultados<sup>6</sup> (Figura 1), que a su vez se dividen en los cinco subprocesos secuenciales siguientes<sup>7</sup>:

- Identificación de pacientes con oportunidades de mejora en su farmacoterapia mediante la evaluación sistemática y completa de ésta, conjuntamente con la situación clínica, las preferencias y los valores del paciente, lo que en general requiere obtener, procesar y evaluar gran cantidad de información procedente de diversas fuentes, a menudo interrelacionadas.
- Actuación farmacéutica: tras la identificación del paciente con problemas relacionados con los medicamentos, el farmacéutico debe realizar una actuación farmacéutica, entendida como la

acción adoptada por él para prevenir o resolver un problema relacionado con los medicamentos o una necesidad de cuidado para un paciente, mediante la optimización del tratamiento farmacoterapéutico y/o de la educación a los profesionales y al paciente<sup>7</sup>. Desde el punto de vista de la mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente, estas actuaciones pueden incluir tanto una recomendación farmacoterapéutica como actuaciones preventivas y/o educativas. Para ello, el farmacéutico debe concretar e implantar un plan de actuación farmacéutica basado en una metodología de análisis sistemático, tal como la nota SOAP (*Subjective, Objective, Assesment, Plan*), que establezca los objetivos farmacoterapéuticos concretos para cada problema relacionado con los medicamentos y paciente, según los cuales se realiza una recomendación al resto de los profesionales sanitarios implicados, al paciente y/o a su cuidador.

- Monitorización farmacoterapéutica: este paso es necesario para evaluar la evolución del paciente tras una actuación farmacéutica, comprobar la resolución o la prevención de los problemas relacionados con los medicamentos identificados y su morbilidad asociada, así como prevenir o identificar la aparición de nuevas oportunidades de mejora de la farmacoterapia<sup>7</sup>. Para ello debe implantarse un plan de monitorización del paciente basado en la recogida planificada y sistemática de las variables de resultado clínicas, humanísticas y/o económicas que constituirán los indicadores farmacoterapéuticos adecuados (Tabla 2), según la categoría y el tipo de problema relacionado con los me-

**F01**

**Figura 1.** Proceso de asistencia al paciente para la identificación de oportunidades de mejora<sup>6</sup>.



PRM: problemas relacionados con los medicamentos.

**T02**

**Tabla 2.** Tipos de variables y perspectivas de evaluación de resultados en salud.

Evaluación de resultados en el paciente individual	
<b>Clínicos</b>	Signos y síntomas Valores de pruebas de laboratorio fisiológicas y metabólicas Complicaciones del tratamiento Eventos adversos (fracturas...) Muerte
<b>Calidad de vida</b>	Función física Función mental Función social
<b>Satisfacción con los cuidados sanitarios</b>	Acceso a los servicios sanitarios Calidad de los servicios sanitarios Información y satisfacción con el tratamiento
<b>Económicos</b>	Costes directos (visitas médicas, estancia, fármacos, pruebas diagnósticas...) Costes indirectos (absentismo laboral) Costes intangibles (dolor, ansiedad, absentismo escolar...)
Evaluación de resultados en grupos de pacientes o poblaciones	
<b>Resultados</b>	Morbilidad Mortalidad Incidencia y prevalencia Productividad social y económica

Adaptada de Badía y Del Llano<sup>8</sup>.

dicamentos identificado, que permitan comprobar la evolución del paciente hacia la consecución de los objetivos farmacoterapéuticos previamente definidos.

- Evaluación de resultados de la actuación farmacéutica en el paciente: este paso evalúa el impacto de la actuación farmacéutica en el estado de salud actual o futuro del paciente, o en otras medidas de calidad de la farmacoterapia, como eficiencia, satisfacción, calidad de vida relacionada con la salud, etc.<sup>7</sup>. La evaluación de resultados de las actuaciones farmacéuticas en los pacientes representa un gran reto profesional para los farmacéuticos, ya sea desde el punto de vista de evaluación de la práctica profesional o desde la investigación de resultados de programas de mejora de la calidad farmacoterapéutica y la seguridad de los pacientes. En ambos casos, pretende aislar la relación entre el resultado en salud de interés y la intervención sanitaria aplicada, controlando los factores de riesgo o las variables modificadoras que pueden influir en el resultado, con el fin de seleccionar las actuaciones sanitarias que producen un mayor beneficio sobre los pacientes<sup>8</sup>.

La investigación de resultados de salud es indispensable para los farmacéuticos que buscan optimizar el uso de los recursos disponibles, ya que con la evaluación de las consecuencias de las decisiones tomadas en la práctica habitual permiten valorar la efectividad real, e incluso la eficiencia, de sus intervenciones y la percibida por los pacientes que las reciben, y con ello trasladar la evidencia a la práctica habitual. No obstante, los

resultados en salud de las actuaciones farmacéuticas, clasificados como resultados farmacoterapéuticos y/o clínicos, humanísticos y/o económicos, son difíciles de definir, medir y evaluar. Con frecuencia no es posible determinar con seguridad qué los ha producido, al verse influidos por diversos factores, dificultando la asociación directa entre actuación farmacéutica y mejora en los resultados de salud. Por ello, en atención farmacéutica, como en el resto de las prácticas relacionadas con la salud, es necesario reconocer cierto grado de incertidumbre en los resultados, debido no sólo a los diferentes niveles de evidencia científica que apoyan determinadas decisiones farmacoterapéuticas, sino a la gran variabilidad en la actuación de los profesionales y en la respuesta terapéutica y tóxica a un medicamento, y a que la interacción paciente-medamento-profesional representa un sistema complejo en el cual los resultados no son siempre consistentes y, por tanto, no siempre predecibles<sup>6</sup>.

De estas limitaciones surge la necesidad de adoptar una metodología sistemática y validada en un entorno interdisciplinar, que esté orientada a la evaluación de resultados en el paciente. Sólo evaluando los resultados de cada paciente a nivel individual y de los programas de Atención Farmacéutica a nivel poblacional se podrán ofrecer evidencias claras del *valor añadido del farmacéutico* en los resultados en salud como parte integrante del equipo interdisciplinar, con el fin de que puedan ser valorados tanto por la sociedad como por el resto de los profesionales y la administración sanitaria.

# Evidencia de la práctica farmacéutica orientada al paciente

Del mismo modo que *la medicina basada en la evidencia* requiere realizar un “uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible en la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”<sup>9</sup>, el análisis crítico de la evidencia sobre la práctica farmacéutica orientada al paciente requerirá integrar la experiencia clínica propia con la mejor evidencia científica existente<sup>10</sup>.

Esta evaluación debe llevarse a cabo en el contexto de las circunstancias locales que puedan afectar a la aplicación de las conclusiones de la investigación, realizando una valoración y una clasificación previa de la evidencia según el rigor científico del diseño de los estudios y su calidad. Así, basándose en la fuerza de la evidencia disponible y en un juicio razonado que complementa los niveles de evidencia, el grupo SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) publicó unas escalas que determinan los niveles de evidencia y los grados de recomendación que de ella se derivan<sup>11</sup>, permitiendo establecer recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o inter-

vencción sanitaria como, en nuestro caso, la práctica farmacéutica orientada al paciente.

## Análisis crítico de la evidencia científica

Aunque cada año aparecen más de 2000 artículos que podrían englobarse en el término de atención farmacéutica o práctica farmacéutica orientada al paciente, sigue siendo difícil encontrar estudios publicados con un buen nivel de evidencia, aspecto clave cuando se toman decisiones basadas en la evidencia para el cuidado del paciente.

En general, la mejor evidencia sólo la aportan los estudios que presenten el diseño más adecuado para los objetivos planteados. Por ello, para evaluar los resultados de un estudio debe considerarse la idoneidad de las distintas metodologías de investigación (Tabla 3)<sup>12</sup>. Como puede observarse, los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas son las metodologías más idóneas para establecer conclusiones más robustas.

En el ámbito de la práctica farmacéutica orientada al paciente, los tipos de estudios publicados con mayor frecuencia son los observacionales no experimentales, y dentro de éstos son más abundantes los estudios puramente descriptivos, que permiten difundir metodologías de actuación, casuísticas de problemas relacionados con los medicamentos, sistemas de registro y estadísticos de las actuaciones farmacéuticas, programas intrahospitalarios de actividades de atención farmacéutica, etc. Sin embargo, este tipo de estudios generan poca evidencia de beneficio y su difusión ha estado limitada fundamentalmente al ámbito farmacéutico.

Por consiguiente, utilizando los métodos de investigación establecidos, y poniendo énfasis en los resultados que son relevantes para el propio paciente (mortalidad, efectos adversos, calidad de vida, satisfacción...), se ha realizado una búsqueda de la evidencia científica disponible.

Siempre que se acceda a las bases de datos biomédicos es fundamental establecer unos criterios de búsqueda, que permitan obtener unos resultados fiables de producción científica. No obstante, en atención farmacéutica no es fácil efectuar búsquedas de artículos científicos, dado que *"Pharmaceutical care"* no figura como término *MeSH* en MEDLINE (*U.S. National Library of Medicine*). Por ello, al introducir *"Pharmaceutical care"* en la base de datos de *MeSH*, las únicas referencias que encontramos son *"Pharmaceutical services"* y *"Economics, pharmaceutical"*. Los artículos obtenidos con estos dos términos *MeSH* en los últimos 10 años, desde 2003 hasta 2012, se muestran en la Figura 2.

Considerando esta gran producción científica y que los últimos hallazgos sólo tienen sen-

tido cuando se comparan con los anteriores, es necesaria una revisión como escalón intermedio que acumule las evidencias halladas y permita combinar resultados procedentes de varios estudios con una metodología más sólida. Por ello, se ha realizado una revisión en la literatura científica de las revisiones sistemáticas y de los metaanálisis publicados en los últimos 10 años (desde 2003 hasta la actualidad), relacionados con la práctica farmacéutica orientada al paciente en el ámbito hospitalario, que evalúen el resultado de las actuaciones farmacéuticas en la práctica clínica habitual, y con ello poder valorar el grado de evidencia que existe al respecto.

Para tal fin, se realizó una estrategia de búsqueda restringida en las bases de datos MEDLINE y Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*The Cochrane Library*), combinando los descriptores (términos *MeSH*) mediante operadores booleanos, que permitió restringir la búsqueda a *"Clinical pharmacy information systems"*, *"Medication therapy management"*, *"Pharmaceutical services, online"*, *"Pharmacy service, hospital"* (términos *MeSH* incluidos dentro de *"Pharmaceutical services"*) y *"Economics, pharmaceutical"*. No se restringió el tipo de actuación, la condición o patología ni el idioma del artículo. Los criterios de inclusión fueron:

- Intervención realizada por un farmacéutico individualmente o como miembro del equipo de salud.
- Ámbito: atención hospitalaria (paciente ingresado o ambulatorio).
- Localización: países con sistemas sanitarios desarrollados.

# T03

**Tabla 3.**

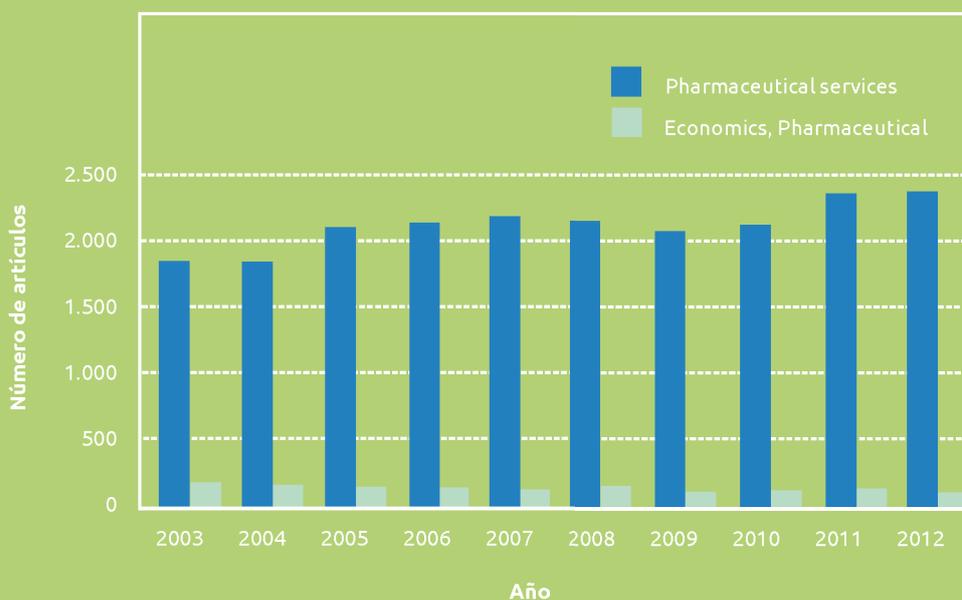
Idoneidad de las distintas metodologías de investigación para evaluar los resultados de un estudio<sup>12</sup>.

Variable de resultado	Tipo de estudio					
	Investigación cualitativa	Supervivencia	Caso-control	Cohorte	Estudio clínico aleatorizado	Revisión sistemática
Efectividad de la intervención					++	+++
Efectividad del servicio de salud realizado	+	+	+	+	++	+++
Seguridad	+	+			++	+++
Eficiencia					++	+++
Idoneidad	+	+				+++
Aceptación	+	+			++	+++
Calidad	+	+	+	+		+++

# F02

**Figura 2.**

Número de artículos obtenidos en MEDLINE (años 2003-2012).



## Valor añadido del farmacéutico: resultados en los pacientes

Inicialmente, en MEDLINE se obtuvieron 10.626 publicaciones, que se redujeron a 325 al filtrar por revisión sistemática y metaanálisis, y que se suman a las 659 encontradas en Cochrane. Tras la lectura de los resúmenes, se excluyeron los estudios que no cumplían los criterios de inclusión, y quedaron 31. De éstos, después de leer el texto completo se descartaron 15 que no cumplían los criterios de inclusión, por lo que finalmente fueron seleccionados 16 estudios. En la Tabla 4 se resumen las características clave de estos 16 trabajos.

Quince (93,75%) revisiones sistemáticas fueron publicadas en inglés y una en español, y el 81% eran de los últimos 5 años (a partir de 2008). Asimismo, existe una gran variabilidad entre las revisiones sistemáticas, así como en los estudios que incluyen, por ejemplo respecto al número de pacientes (desde 32 hasta 195.971<sup>29</sup>), la duración (de 1 semana a 13 años<sup>29</sup>), la condición (población general o ancianos<sup>19,28,31</sup>) o la patología seleccionada (múltiples patologías en cinco estudios<sup>24-26,29,32</sup>).

En cuanto al ámbito de práctica, seis (37,5%) revisiones fueron realizadas en hospitales con pacientes ingresados o ambulatorios<sup>19-21,26,27,30</sup>, y el resto en un ámbito mixto entre hospitales y centros de atención primaria. Además, doce (75%) revisiones incluyen estudios que fueron conducidos en exclusiva<sup>19,23-25</sup>, o en más de la mitad<sup>18,20,22,27-30,32</sup>, en Estados Unidos, posiblemente porque la búsqueda de los estudios primarios estaba limitada a artículos publicados en inglés, o porque algunos de los autores de las revisiones son americanos. Este hecho dificulta la gene-

ralización de los resultados y su extrapolación a otros sistemas de salud, como nuestro Sistema Nacional de Salud.

Otro aspecto a destacar es la diversidad en los diseños de los estudios incluidos en las revisiones. Idealmente, en una revisión sistemática los estudios a incluir serían ensayos clínicos aleatorizados, para realizar un metaanálisis con ellos. No obstante, sólo en dos revisiones sistemáticas<sup>28,31</sup> todos los estudios incluidos eran ensayos clínicos aleatorizados, y en otras tres eran la mayoría de los estudios incluidos<sup>18,22,32</sup>.

La calidad de los estudios incluidos fue evaluada en seis (37,5%) de las revisiones sistemáticas<sup>18,22,25,28,29,31</sup>, y de éstas sólo tres<sup>22,25,31</sup> analizaron los resultados realizando un metaanálisis. Los métodos utilizados para evaluar la calidad de los estudios fueron el método de Jadad<sup>18,25</sup>, el propuesto por Downs y Black<sup>22</sup>, el método del centro York para difusión de revisiones<sup>31</sup> y criterios de evaluación propios<sup>28,29</sup>. Estos criterios de evaluación no estaban validados ni claramente explicados. Así, por ejemplo, siguiendo el método de Jadad, al evaluar la calidad metodológica de los 16 estudios incluidos en la revisión sistemática de Aguiar *et al.*<sup>18</sup>, se observó que catorce (87,5%) presentaban importantes limitaciones metodológicas que impedían la realización de un metaanálisis.

A priori, la calidad metodológica de gran número de las revisiones sistemáticas analizadas es baja-moderada, debido a la falta de desarrollo de un protocolo de investigación bien definido. El escaso número de revisiones que realizan metaanálisis se debe a la combinación de estudios sin un alto grado de evidencia científica en una misma revisión sistemática, como estudios de casos y controles,

## T04

Tabla 4.

Revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúan resultados de la práctica farmacéutica orientada al paciente.

Autores, año	Estudios (pacientes, duración)	Condición o patología	Ámbito (localización)	Diseño de los estudios
Aguiar <i>et al.</i> <sup>18</sup> , 2012	16 (24-235, 4-14 meses)	Hipertensión arterial esencial	Mixto: 9 ambulatorios (8 en US)	9 ECA
Chinthammit <i>et al.</i> <sup>19</sup> , 2012	ND	Ancianos alto riesgo frente a pacientes generales con polifarmacia o enfermedades crónicas	Hospital (US)	ECC, ECo
Stemer <i>et al.</i> <sup>20</sup> , 2011	21 (10-408, 1-32 meses)	ERC, ER estadio final en diálisis	Hospital (16 en US)	4 EC(A), 14 ED, 3 EPP
Erstad <i>et al.</i> <sup>21</sup> , 2011	8 (ND)	Cuidados intensivos	Hospital (ND)	EPP
Morgado <i>et al.</i> <sup>22</sup> , 2011	15 (26-1341, 2 sem-2 meses)	Hipertensión arterial esencial	Mixto: 5 en hospital (9 en US)	10 ECA, 4 EC de grupo único
Armor <i>et al.</i> <sup>23</sup> , 2010	47 (30-6.000, 2 meses-6 años)	Diabetes	Mixto: 36 ambulatorios (US)	ND
Chisholm-Burns <i>et al.</i> <sup>24</sup> , 2010	126 (ND)	Múltiples	Mixto: 59 en hospital (US)	ND
Chisholm-Burns <i>et al.</i> <sup>25</sup> , 2010	298 (ND)	Múltiples	Mixto: 92 en hospital (US)	81 ECA (resto ND)
Silva-Castro <i>et al.</i> <sup>26</sup> , 2010	49 (ND)	Múltiples	Hospital (ND)	ND
Cohen <i>et al.</i> <sup>27</sup> , 2009	16 (ND; en 6 estudios 1-30 meses)	Pacientes que acuden a urgencias	Hospital (15 en US)	7 estudios retrospectivos
Castelino <i>et al.</i> <sup>28</sup> , 2009	11-12 artículos (110-1187, 1,5-24 meses)	Ancianos (≥65 años)	Mixto: 4 en hospital (6 en US)	ECA
Pérez <i>et al.</i> <sup>29</sup> , 2008	93 (32-195.971, 1 sem-13 años)	Múltiples	Mixto: 76 en hospital (52 en US, 19 en EU)	18 ECA, 22 EPP
Tonna <i>et al.</i> <sup>30</sup> , 2008	9 (ND)	Infecciones (necesidad de tratamiento antibiótico)	Hospital (5 en US)	4 EPP, 2 ECA, 1 EC
Holland <i>et al.</i> <sup>31</sup> , 2007	32 (64-3074, ND)	Ancianos (> 60 años)	Mixto: 11 en hospital (13 en UK, 10 en US)	ECA
Pickard <i>et al.</i> <sup>32</sup> , 2006	34-36 artículos- (11-1054, 17 días-18 meses)	Múltiples	Mixto: 6 en hospital (20 en US)	21 ECA
Finley <i>et al.</i> <sup>33</sup> , 2003	16 (19-23.340, 1 mes-5 años)	Salud mental	Mixto: 7 en hospital (ND)	5 ECo, 8 EPP, 3 ECA

CV: calidad de vida; EC(A): ensayo clínico (aleatorizado); ECC: estudios de casos y controles; ECo: estudios de cohortes; ED: estudios descriptivos; EM: errores de medicación; EPP: estudios pre-post; ER(C): enfermedad renal (crónica); EU: Europa; MA: metaanálisis; ND: no disponible; P: población; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PRM: problema relacionado

Tipo de resultado	Impacto evaluado (resultados relevantes)
Clínico, Humanístico, Económico	Descenso de PAS en 80,0% estudios. Mejora de adherencia en 45,4% estudios. Ninguno mostró mejoría CV en todos los dominios.
Clínico Económico	Simulación de Monte Carlo, estima coste-efectividad de la información al alta dada por el farmacéutico. Un mes tras el alta, ↓proporción de pacientes con PRM (p <0,05), sin ↑costes sanitarios (ahorro de costes en 48% casos). Mayor beneficio en ancianos de alto riesgo.
Clínico Humanístico	Aceptación del 78,7% de actuaciones farmacéuticas. Muestran algún beneficio clínico. Anemia, comorbilidad más frecuente tratada. Sólo 4 estudios de alta calidad.
Clínico Económico	Valor del farmacéutico como miembro de un equipo interdisciplinar de cuidados intensivos. Sin especificar resultados clínicos concretos.
Clínico	Mejora significativa de adherencia a antihipertensivos (↑8-58%) y del control de PA. El meta-análisis de 8 estudios mostró ↓PAS (p <0,001) y PAD (p = 0,002).
Clínico Humanístico Económico	Mejora el control glucémico, modificando positivamente otros factores de riesgo y ↑adherencia a antidiabéticos. 28 estudios mostraron ↓HbA1C ≥1%.
Económico	Efectos económicos en los resultados de salud. Se obtuvo un beneficio positivo (p <0,05) en 20/126 estudios, mixto en 53/126 estudios, sin efecto en 6/126 y con efecto incierto en 47/126.
Clínico Humanístico	Un efecto favorable en resultados del paciente fue: ↓HbA1C, ↓LDL y ↓PA (p ≤0,01), mejora de adherencia (p <0,001) y de CV (p <0,003).
Clínico Económico	Implantación (18 estudios) y evaluación (16 estudios) del SFT. Limitaciones en metodología de estudios para concluir la efectividad o eficiencia del SFT.
Clínico Económico	En 6 estudios hubo entre 183 y 3787 actuaciones con un 93% de aceptación. Se estima que podría mejorar los procesos, reducir EM y mejorar la calidad de los servicios sin coste adicional para la institución.
Clínico	Impacto de actuaciones farmacéuticas en la optimización de prescripción en ancianos. Mayoría de los estudios centrados en ↓sobreuso y ↓uso inadecuado de medicamentos.
Económico	El 48,4% (45/93) de estudios realizaron una evaluación económica completa, de los cuales 31 mostraron un beneficio económico positivo asociado a SFC. La mediana de ratio coste-beneficio en hospitales fue de 4,81.
Clínico Económico	Impacto del farmacéutico integrado en un equipo multidisciplinar en la optimización del uso de antibióticos. Resultados no concluyentes por la escasez de datos disponibles.
Clínico Humanístico Económico	Efecto de revisión de la medicación en las admisiones hospitalarias y la mortalidad. Resultados heterogéneos, los metaanálisis no mostraron ningún efecto (p >0,05).
Humanístico	El 47% (16/34) de estudios mostraron mejora significativa en uno o más dominios de CV (en 6/8 estudios de asma).
Clínico Económico	Impacto de actuaciones farmacéuticas en el bienestar. Mejoras significativas en uso efectivo y seguro de psicótopos.

con los medicamentos; SFT: seguimiento farmacoterapéutico; UK: Reino Unido; US: Estados Unidos.  
 \* Mixto: estudio realizado en hospital (a pacientes ingresados o ambulatorios) y centros de atención primaria.

estudios cuasi experimentales, estudios de cohortes, estudios descriptivos y estudios pre-post. Todo esto refleja la necesidad de continuar mejorando el rigor del diseño de los estudios en atención farmacéutica.

De las 16 revisiones sistemáticas incluidas, 13 analizaron resultados clínicos, 11 resultados económicos y 6 resultados humanísticos, mientras que 13 incluían una combinación de distintos tipos de resultados. En la Tabla 5 pueden verse desglosados los distintos resultados clínicos (efectividad, seguridad y adherencia), humanísticos (calidad de vida y satisfacción) y económicos (costes directos e indirectos) evaluados en cada revisión sistemática.

Para facilitar la lectura de los resultados obtenidos en las distintas revisiones sistemáticas se han destacado aquellos que permiten poner de manifiesto la evidencia disponible en la práctica de la atención farmacéutica.

### Impacto de las actuaciones farmacéuticas en los resultados clínicos

- **Efectividad:** en cuanto a variables de resultado intermedias, destacan cuatro revisiones que muestran un descenso en los valores medios de la presión arterial (PA), la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Así, en la revisión sistemática de Aguiar *et al.*<sup>18</sup>, se demostró un impacto significativo en la reducción de la PA sistólica en 12 (80%) de 15 estudios (diferencia desde el inicio hasta el final del estudio respecto al grupo control: -7,6 a -23,3 mmHg), pero sólo en 8 (53,3%) de 15 estudios en la PA diastólica (diferencia: -3 a -14,2 mmHg)

( $p < 0,05$ ) de los pacientes con hipertensión esencial. Lo mismo sucedió en el metaanálisis realizado por Morgado *et al.*<sup>22</sup>, en el cual la PA sistólica y la PA diastólica fueron definitivamente sensibles a las intervenciones del farmacéutico, con reducciones de  $-4,9 \pm 0,9$  mmHg ( $p < 0,001$ ) y  $-2,6 \pm 0,9$  mmHg ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Asimismo, en 28 de 35 estudios de la revisión sistemática de Armor *et al.*<sup>23</sup> que analizaron el impacto de las actuaciones farmacéuticas en la HbA1c de pacientes diabéticos hubo una reducción de ésta  $\geq 1\%$  (indicador clave de control metabólico), y en nueve esta reducción llegó a ser  $\geq 2\%$ . Del mismo modo, Chisholm-Burns *et al.*<sup>25</sup> mostraron en un metaanálisis que las actuaciones farmacéuticas tenían un efecto favorable en resultados intermedios del paciente, como la HbA1c (diferencia con grupo control: -1,8%; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: -2,7 a -0,9), el colesterol LDL (diferencia con grupo control: -6,3 mg/dl; IC95%: -6,5 a -6,0) y la PA (diferencia con grupo control: PA sistólica, -7,8 mmHg, IC95%: -9,7 a -5,8; PA diastólica, -2,9 mmHg, IC95%: -3,8 a -2,0;  $p \leq 0,01$ ), aunque la heterogeneidad estadística ( $p < 0,05$ ) de los resultados indicó variación en los efectos de las intervenciones farmacéuticas.

En cuanto a las variables de resultado finales, en los metaanálisis realizados por Holland *et al.*<sup>31</sup> no se identificó ningún efecto claro de la revisión de la medicación por un farmacéutico sobre la tasa de ingreso hospitalario (riesgo relativo [RR]: 0,99; IC95%: 0,87 a 1,14;  $p = 0,91$ ) ni la mortalidad (RR: 0,96; IC95%: 0,82 a 1,13;  $p = 0,65$ ) en ancianos.



Tipo de resultados							
Autores, año	Clínicos			Humanísticos		Económicos	
	Efectividad	Seguridad	Adherencia	Calidad de vida	Satisfacción	Costes directos	Costes indirectos
Aguilar <i>et al.</i> <sup>18</sup> , 2012	x		x	x	x	x	
Chinthammit <i>et al.</i> <sup>19</sup> , 2012		x				x	
Stemer <i>et al.</i> <sup>20</sup> , 2011	x	x	x	x			
Erstad <i>et al.</i> <sup>21</sup> , 2011		x				x	
Morgado <i>et al.</i> <sup>22</sup> , 2011	x		x				
Armor <i>et al.</i> <sup>23</sup> , 2010	x		x		x	x	
Chisholm-Burns <i>et al.</i> <sup>24</sup> , 2010						x	
Chisholm-Burns <i>et al.</i> <sup>25</sup> , 2010	x	x	x	x			
Silva-Castro <i>et al.</i> <sup>26</sup> , 2010	x					x	
Cohen <i>et al.</i> <sup>27</sup> , 2009	x	x				x	
Castelino <i>et al.</i> <sup>28</sup> , 2009	x	x					
Pérez A <i>et al.</i> <sup>29</sup> , 2008						x	x
Tonna <i>et al.</i> <sup>30</sup> , 2008	x	x				x	
Holland <i>et al.</i> <sup>31</sup> , 2007	x	x	x	x	x	x	
Pickard <i>et al.</i> <sup>32</sup> , 2006				x			
Finley <i>et al.</i> <sup>33</sup> , 2003	x	x	x			x	

**Tabla 5.**

Tipos de resultados analizados en los estudios de las revisiones sistemáticas.

- **Seguridad:** destacan tres revisiones sistemáticas en las cuales las actuaciones farmacéuticas tuvieron un efecto positivo en los resultados intermedios, como la reducción de los errores de medicación<sup>25,31</sup>, de las reacciones adversas a medicamentos<sup>25,31</sup> y del uso inadecuado<sup>28,31</sup> o innecesario<sup>31</sup> de ellos<sup>28,31</sup>. Concretamente, Chisholm-Burns *et al.*<sup>25</sup> hallaron resultados favorables en el 60% (9/15) de los estudios que notificaron reacciones adversas a medicamentos y en el 80% (9/11) de los que notificaron errores de medicación (*odds ratio*: 0,53; representa una reducción significativa en odds de eventos adversos de medicamentos del 47%,  $p = 0,01$  en comparación con un grupo sin intervención farmacéutica). Castelino *et al.*<sup>28</sup> señalaron una mejora significativa en la prescripción subóptima de medicamentos en ancianos en la mayoría de los estudios incluidos, fundamentalmente en la reducción del sobreuso y del uso inadecuado de medicamentos. Del mismo modo, en la revisión sistemática de Finley *et al.*<sup>33</sup> se demostraron mejoras significativas en el uso seguro y efectivo de psicótrópos en enfermos de salud mental.
- **Adherencia a la medicación:** las actuaciones farmacéuticas también parecen tener un efecto positivo en la adherencia al tratamiento<sup>18,22,25,31</sup>. Comparando los resultados obtenidos en el grupo de intervención frente al grupo control, en dos revisiones sistemáticas que determinaron la adherencia a antihipertensivos, el porcentaje de estudios que presentaba una mejoría estadísticamente significativa estaba en torno al 45%<sup>18,22</sup>, con una variación del 8% al 58% en las diferencias en las

tasas de adherencia al final del estudio<sup>22</sup>. En el metaanálisis de Chisholm-Burns *et al.*<sup>25</sup>, que mostró resultados a favor del grupo de intervención ( $p = 0,001$ ), hubo heterogeneidad estadística ( $p < 0,001$ ). Asimismo, en Morgado *et al.*<sup>22</sup>, cinco estudios demostraron que las actuaciones farmacéuticas tuvieron un efecto negativo en la adherencia, en comparación con el grupo control (de -1% a -8%), aunque estadísticamente no significativo.

### Impacto de las actuaciones farmacéuticas en los resultados humanísticos

- **Calidad de vida:** ninguna de las revisiones sistemáticas incluidas muestra una mejoría con significación estadística en todas las dimensiones de calidad de vida, posiblemente por la dificultad de la medida dada la ausencia de instrumentos específicos diseñados para su uso en atención farmacéutica. Se observaron mejoras en algunas dimensiones de la calidad de vida en el 40% (6/15) de los estudios incluidos en la revisión de Aguiar *et al.*<sup>18</sup> y en el 47% (16/34) de los incluidos por Pickard *et al.*<sup>32</sup>; el asma, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca crónica fueron las enfermedades en que se obtuvieron mayores mejorías en calidad de vida. Asimismo, el metaanálisis de Chisholm-Burns *et al.*<sup>25</sup> demostró diferencias en la dimensión de salud general (*QoL-general health*), y un tercio de los estudios que midieron la calidad de vida en la revisión sistemática de Holland *et al.*<sup>31</sup> mostraron un beneficio, aunque no fue estadísticamente no significativo.
- **Satisfacción:** es el resultado menos estudiado en las revisiones sistemáticas

ticas consideradas, ya que sólo tres de ellas<sup>18,23,31</sup> incluyen algún estudio que mida la satisfacción del paciente. Aunque en los estudios las actuaciones farmacéuticas parecieron tener un efecto positivo en la satisfacción, no se ha especificado el grado de satisfacción, por lo que no ha sido suficientemente cuantificado.

### **Impacto de las actuaciones farmacéuticas en los resultados económicos**

En general se han obtenido ventajas económicas asociadas a la actuación farmacéutica<sup>21,31,33</sup>, aunque suele tratarse de análisis parciales de costes centrados en reducción del gasto en medicamentos, que no incluyen los costes de las intervenciones ni de los servicios de los farmacéuticos. En este sentido, destaca la revisión sistemática de Chisholm-Burns *et al.*<sup>24</sup>, que midió los efectos económicos y obtuvo un beneficio positivo ( $p < 0,05$ ) en 20 de 126 estudios, mixto en 53 de 126, sin efecto en 6 de 126 e incierto en 47 de 126. Por otra parte, Cohen *et al.*<sup>27</sup> apuntan en su revisión que el farmacéutico del área de urgencias podría mejorar los procesos, reducir los errores de medicación y mejorar la calidad de los servicios sin coste adicional para la institución. Por su parte, Pérez *et al.*<sup>29</sup>, destacan que el 48,4% (45/93) de los estudios realizaron una evaluación económica completa, mostrando un beneficio económico positivo asociado a la práctica farmacéutica orientada al paciente en el 69% (31/45) de los estudios (la mediana de *ratio* coste-beneficio en los hospitales fue de 4,81, lo que indica que por cada dólar invertido se obtuvieron 4,81 dólares en reducción de costes u otros beneficios económicos). Finalmente, merece mención especial la simulación de Monte Carlo reali-

zada por Chinthammit *et al.*<sup>19</sup> para estimar el coste-efectividad de la información al alta dada por el farmacéutico. Este estudio permitió demostrar que, transcurrido 1 mes tras la información al alta, se redujo significativamente la proporción de pacientes sin problemas relacionados con los medicamentos, sin un incremento en los costes sanitarios e incluso con un ahorro de costes en el 48% de los casos. Este beneficio fue mayor en los ancianos de alto riesgo.

El análisis crítico de la evidencia sobre la práctica farmacéutica orientada al paciente presenta muchas dificultades, debido a la marcada heterogeneidad y las importantes limitaciones metodológicas que presentan la mayor parte de las investigaciones publicadas. La amplia variedad de diseños de investigación, intervenciones (pobremente definidas), duración del seguimiento (corta en muchos estudios), tamaño muestral (con frecuencia insuficiente para los objetivos de la investigación) y métodos para medir los resultados, dificulta la comparación de los diferentes estudios incluidos en las revisiones sistemáticas, y con ello la extrapolación de los resultados obtenidos. Dado que, tal y como destaca Gorgas Torner *et al.*<sup>34</sup>, en general los estudios muestran una mejoría significativa en las variables clínicas intermedias o subrogadas pero menos en variables finales como reingresos o mortalidad. A su vez, la frecuente ausencia de grupos control, de asignación al azar y de cegamiento en la evaluación de los resultados, así como las pérdidas durante el seguimiento, impiden establecer conclusiones determinantes al respecto, que sólo marcan una tendencia hacia un impacto favorable.

Asimismo, como en cualquier revisión sistemática, no puede descartarse la posibilidad

de un sesgo de publicación. Este sesgo puede producirse si todos los estudios relevantes que evalúan el resultado de las actuaciones farmacéuticas en la práctica clínica habitual no se publican, o cuando los estudios que muestran resultados positivos tienen más probabilidades de ser publicados que los que encuentran resultados negativos. Así, en general, las revisiones sistemáticas incluidas sólo contenían estudios en los cuales el impacto de las actuaciones farmacéuticas en los resultados del paciente había sido positivo o nulo, sin identificar publicaciones que hagan referencia a un impacto negativo de la práctica farmacéutica orientada al paciente.

Finalmente, también es necesario considerar el posible sesgo de selección de los artículos, a pesar del proceso de búsqueda rigurosa y sistemática realizado. Este sesgo es posible porque la búsqueda sólo se ha realizado en MEDLINE y Cochrane, y probablemente no

toda la literatura relevante haya sido capturada, e incluso no puede descartarse que algunos estudios relevantes hayan sido inadvertidamente excluidos.

Asimismo, los criterios de selección definidos en la revisión, que incluyen revisiones sistemáticas y metaanálisis exclusivamente, no han permitido detectar estudios realizados en España que analicen la práctica farmacéutica orientada al paciente. Esta práctica, ampliamente consolidada en nuestro entorno, ha sido mostrada en numerosos estudios de investigación orientada a pacientes ingresados con la conciliación de medicamentos<sup>35-40</sup> y el seguimiento farmacoterapéutico<sup>41-46</sup>, así como a pacientes externos en el entorno de las Unidades de atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE)<sup>47-50</sup>. No obstante, al ser de ámbito local no se ha encontrado ninguna revisión sistemática y/o metaanálisis que evalúe el impacto de su actividad.

# Perspectivas de futuro

Demostrar el valor añadido de la práctica farmacéutica orientada al paciente continúa siendo un reto para los farmacéuticos. La deficiente calidad metodológica de la gran mayoría de los estudios de investigación publicados se debe, fundamentalmente, a la falta de desarrollo de un protocolo de investigación bien definido. Esto conduce a la necesidad de diseñar estudios que cumplan las condiciones mínimas para que sus conclusiones sean sólidas, tal como propusieron Rangel Mayoral *et al.*<sup>13</sup> en su revisión de 2005<sup>13</sup>. Estas condiciones son:

- Asignación aleatoria de los sujetos participantes.
- Doble ciego.
- Describir los abandonos y las exclusiones del estudio.
- El objetivo primario debe medir variables clínicas y no analíticas (deberían tenerse en cuenta variables del tipo hospitalizaciones, complicaciones y muertes).

- Analizar el grado de satisfacción de los pacientes, con el objeto de que, como mínimo, éste se mantenga.
- Estudiar la calidad de vida e incluir un análisis de coste-efectividad.

Sin embargo, si bien el diseño de los estudios de investigación en atención farmacéutica metodológicamente correctos y relevantes desde el punto de vista de su aportación clínica puede contribuir a mejorar considerablemente la calidad de la evidencia científica que soporta esta práctica, el farmacéutico debe además ser capaz de aprovechar la enorme cantidad de información que genera en la práctica clínica diaria, aplicando una metodología sistemática y una documentación rigurosa de las actuaciones farmacéuticas, y realizando un análisis de sus resultados en los pacientes.

Las alianzas entre centros o instituciones que permitan promover el trabajo de los farmacéuticos en red aunando esfuerzos, así como el impulso por parte de las sociedades cien-

tíficas de iniciativas que permitan mejorar la práctica clínica de la farmacia hospitalaria, son otros de los aspectos clave. En esta línea se encuentra la *2015 Initiative*, impulsada por la *American Society of Health-System Pharmacists*, posteriormente reconvertida en la *Pharmacy Practice Model Initiative*, que pretende mejorar significativamente la salud y el bienestar de los pacientes mediante su apoyo a modelos de práctica que aboguen por el uso más efectivo de los farmacéuticos como proveedores directos de atención al paciente, siendo uno de sus cinco objetivos “crear un marco para un modelo de práctica farmacéutica que garantice la provisión de una atención segura, efectiva, eficiente, responsable y basada en la evidencia para todos los pacientes del ámbito hospitalario y del sistema de salud”<sup>14</sup>. En España, la SEFH ha impulsado la *Iniciativa 2020: Hacia el futuro, con seguridad*, que igualmente considera prioritaria la investigación dirigida a demostrar el valor añadido de los farmacéuticos de hospital

en la práctica clínica asistencial, mejorando el conocimiento sobre la adecuación de los tratamientos a la evidencia científica disponible, los riesgos asociados a los medicamentos y a su uso, y evaluando la efectividad, la seguridad, los costes y las preferencias de diferentes estrategias terapéuticas o de diferentes servicios<sup>15</sup>.

En este contexto se apoya el concepto del “farmacéutico siete estrellas” (*seven star pharmacist*) propuesto por la *International Pharmaceutical Federation*, que identifica al farmacéutico como cuidador, decisor, comunicador, líder, gestor, estudiante de por vida y educador<sup>16</sup>, a lo que se añade finalmente su papel como investigador<sup>17</sup>. Los avances en las tecnologías de la información y la comunicación permitirán, siempre que reúnan los estándares de calidad exigidos, avanzar en la cultura de medir, evaluar y mejorar la calidad de los servicios que prestan los farmacéuticos a los pacientes.

# Bibliografía

1. Millis JS, Biles J, Chalmers R, et al. *Pharmacists for the future: The report of the study Commission on Pharmacy*. Ann Arbor, MI: Health Administration Press; 1975. p. 123-5.
2. Hepler CD, Strand, LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Pharm Educ*. 1990;53:75-155.
3. Calvo Hernández MV, Alós Almiñana M, Giráldez Deiró J, Inaraja Bobo MT, Navarro Ruiz A, Nicolás Picó J; Grupo de Trabajo Atención Farmacéutica de la SEFH. Bases de la atención farmacéutica en farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2006;30(2):120-3.
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Consenso sobre atención farmacéutica*. Madrid, 2001. (Consultado el 5 de julio de 2013.) Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/consenso/>
5. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Grupo de Evaluación Nuevas Tecnologías (Tecno) de la SEFH. *Documento de consenso: Modelo de atención farmacéutica en el hospital. Procedimientos normalizados de trabajo*. (Consultado el 30 de julio de 2013.) Disponible en: <http://www.sefh.es/>
6. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice: the clinician's guide*. 2nd ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2004.
7. Climente Martí, M, Jiménez Torres, NV, editores. *Manual para la atención farmacéutica*. 3ª ed. Valencia: AFAHPE. Hospital Universitario Dr. Peset; 2005.
8. Badía X, del Llano J, editores. Investigación de resultados en salud. *Med Clin (Barc)*. 2000;114 (3):1-7.
9. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
10. Wiffen P. *Evidence-based pharmacy*. Abingdon: Radcliffe Medical Press Ltd; 2001.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Healthcare Improvement Scotland. *SIGN 50: a guideline developer's handbook*. Edinburgh, 2011. (Consultado el 20 de julio de 2013.) Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
12. Gray JAM. *Evidence-based healthcare. How to make health policy and management decisions*. 2nd ed. Glasgow: Churchill Livingstone; 2004.
13. Rangel Mayoral JF, Luis Fernández J, Liso Rubio FJ. Estado actual de la investigación en atención farmacéutica. *Farm Hosp*. 2005;29(5):335-42.
14. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). *Pharmacy Practice Model Initiative (PPMI)*, 2010. (Consultado el 15 de julio de 2013.) Disponible en: <http://www.ashpmedia.org/ppmi/index.html>
15. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Iniciativa 2020: "Hacia el futuro, con seguridad". (Consultado el 15 de julio de 2013.) Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo\\_2020.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf)
16. Federación Farmacéutica Internacional. *Declaración de principios de buenas prácticas de educación farmacéutica*. Viena, 2000. (Consultado el 15 de julio de 2013.) Disponible en: [http://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=191&table\\_id=](http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=191&table_id=)
17. Organización Mundial de la Salud. Federación Farmacéutica Internacional. Manual "Desarrollo de la

- práctica de farmacia. Centrada en la atención del paciente*. Ginebra, 2006. (Consultado el 15 de julio de 2013.) Disponible en: <http://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeES.pdf>
18. Aguiar PM, Balisa-Rocha BJ, Brito G de C, da Silva WB, Machado M, Lyra DP Jr. Pharmaceutical care in hypertensive patients: a systematic literature review. *Res Social Adm Pharm*. 2012;8(5):383-96.
  19. Chinthammit C, Armstrong EP, Warholak TL. A cost-effectiveness evaluation of hospital discharge counseling by pharmacists. *J Pharm Pract*. 2012;25(2):201-8.
  20. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol*. 2011;12:35.
  21. Erstad BL, Haas CE, O'Keefe T, Hokula CA, Parrinello K, Theodorou AA. Interdisciplinary patient care in the intensive care unit: focus on the pharmacist. *Pharmacotherapy*. 2011;31(2):128-37.
  22. Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, Pereira LJ, Castelo-Branco M. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: review and meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(3):241-53.
  23. Armor BL, Britton ML, Dennis VC, Letassy NA. A review of pharmacist contributions to diabetes care in the United States. *J Pharm Pract*. 2010;23(3):250-64.
  24. Chisholm-Burns MA, Graff Zivin JS, Lee JK, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, et al. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: a systematic review. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(19):1624-34.
  25. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*. 2010;48(10):923-33.
  26. Silva-Castro MM, Tuneu I, Valls L, Faus MJ. Revisión sistemática sobre la implantación y la evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp*. 2010;34(3):106-24.
  27. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effect of clinical pharmacists on care in the emergency department: a systematic review. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(15):1353-61.
  28. Castelino RL, Bajorek BV, Chen TF. Targeting suboptimal prescribing in the elderly: a review of the impact of pharmacy services. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1096-106.
  29. Pérez A, Doloresco F, Hoffman JM, Meek PD, Touchette DR, Vermeulen LC, et al.; American College of Clinical Pharmacy. ACCP: economic evaluations of clinical pharmacy services: 2001-2005. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):128.
  30. Tonna AP, Stewart D, West B, Gould I, McCaig D. Antimicrobial optimisation in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme - a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(6):511-7.
  31. Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(3):303-16.
  32. Pickard AS, Hung SY. An update on evidence of clinical pharmacy services' impact on health-related quality of life. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1623-34.
  33. Finley PR, Crismon ML, Rush AJ. Evaluating the impact of pharmacists in mental health: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003;23(12):1634-44.
  34. Gorgas Torner MQ, Paez Vives F, Camos Ramio J, de Puig Cabrera E, Jolonch Santasusagna P, Homs Peipoch E, et al. Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas. *Farm Hosp*. 2012;36(4):229-39.
  35. Roure Nuez C, González Navarro M, González Valdivieso J, Fuster Barrera M, Broto Sumalla A, Sarlé Rubí J, et al. Efectividad de un programa de conciliación perioperatoria de la medicación crónica en pacientes de cirugía programada. *Med Clin (Barc)*. 2012 Dec 15;139(15):662-7.
  36. Sanchez Ulyar A, Gallardo Lopez S, Pons Llobet N, Murgadella Sancho A, Campins Bernadàs L, Merino Mendez R. Intervención farmacéutica al alta hospitalaria para reforzar la comprensión y cumplimiento del tratamiento farmacológico. *Farm Hosp*. 2012;36:118-23.
  37. Muñoz LA, Calvo-Reyes MC, Villanueva-Gómez NF, Jimeno-Carruez A. Errores de conciliación en ancianos polimedicados. *Med Clin (Barc)*. 2011 Feb 26;136(5):222-3.
  38. Hernández Martín M, Montero Hernández I, Font Noguera L, Doménech Moral V, Merino Sanjuán JL, Poveda Andrés. Evaluación de un programa de conciliación e información al paciente trasplantado cardíaco. *Farm Hosp*. 2010;34:1-8.
  39. Climente-Martí M, García-Mañón ER, Artero-Mora A, Jiménez-Torres NV. Potential risk of medication discrepancies and reconciliation errors at admission and discharge from an inpatient medical service. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1747-54.

40. Moriel MC, Pardo J, Catalá RM, Segura M. Estudio prospectivo de conciliación de medicación en pacientes de traumatología. *Farm Hosp*. 2008;32:65-70.
41. Delgado Silveira E, Alvarez Díaz A, Pérez Menéndez-Conde C, Muñoz García M, Cruz-Jentoft A, Bermejo Vicedo T. Resultados de la integración de la atención farmacéutica en una Unidad de Agudos de Geriatria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012 Mar-Apr;47(2):49-54.
42. Martínez López I, Do Pazo-Oubiña F, Lozano Vilar-dell P. Atención farmacéutica integral a los pacientes de un servicio de Cirugía Vasculat. *Farm Hosp*. 2011;35:260-3
43. Gaspar Carreño M, Romero Crespo I, Querol Masia M, Navarro García J, Tudela Ortells V, Moreno Royo L. Optimización de la farmacoterapia en un hospital de Traumatología. *Farm Hosp*. 2012;36:16-23
44. López Cabezas C, Falces Salvador C, Cubí Quadrada D, Arnau Bartés A, Ylla Boré M, Muro Perea N, *et al*. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs. regular follow-up in patients with heart failure. *Farm Hosp* 2006; 30 (6):328-42.
45. Arroyo Conde C, Aquerreta I, Ortega Eslava A, Goñi Zamarbide O, Giráldez Deiró J. Impacto clínico y económico de la incorporación del farmacéutico residente en el equipo asistencial. *Farm Hosp* 2006;30(5):284-90.
46. Poveda Andrés JL, Font Noguera I, Monte Boquet E. Aportación del farmacéutico en el cuidado del paciente trasplantado. *Farm Hosp* 2006; 30(5):269-71.
47. Márquez-Peiró JF, Pérez-Peiró C. Evaluación de la satisfacción y de la insatisfacción de pacientes atendidos en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp*. 2008;32:71-6.
48. Antón Torres R, Murcia López A, Borrás Blasco J, Navarro Gracia JF, Navarro Ruiz A, González Delgado M. Evaluación de la calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp* 2006;30(2):99-104.
49. Ventura Cerdá JM, Sanfélix Gimeno G, Monte Boquet E, Fernández Villalba EM, Alós Almiñana. Satisfacción percibida por pacientes infectados por el VIH con la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE). *Farm Hosp* 2005;29(2):134-9.
50. Codina Jané C, Tuset Creus M, Ibarra Barrueta O, Delgado Sánchez O, Morancho Echevarría O, García Díaz B, *et al*. (Grupo VIH de la SEFH). Evaluación de un programa de atención farmacéutica dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2004;28(6 Suppl 1):19-26.

# 4

## Salud 2.0: un nuevo reto para la farmacia hospitalaria

Luis Carlos Fernández Lisón  
Emilio Monte Boquet  
Juan Carlos Juárez Giménez





**Luis Carlos Fernández Lisón**

Servicio de Farmacia.  
Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres



**Emilio Monte Boquet**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

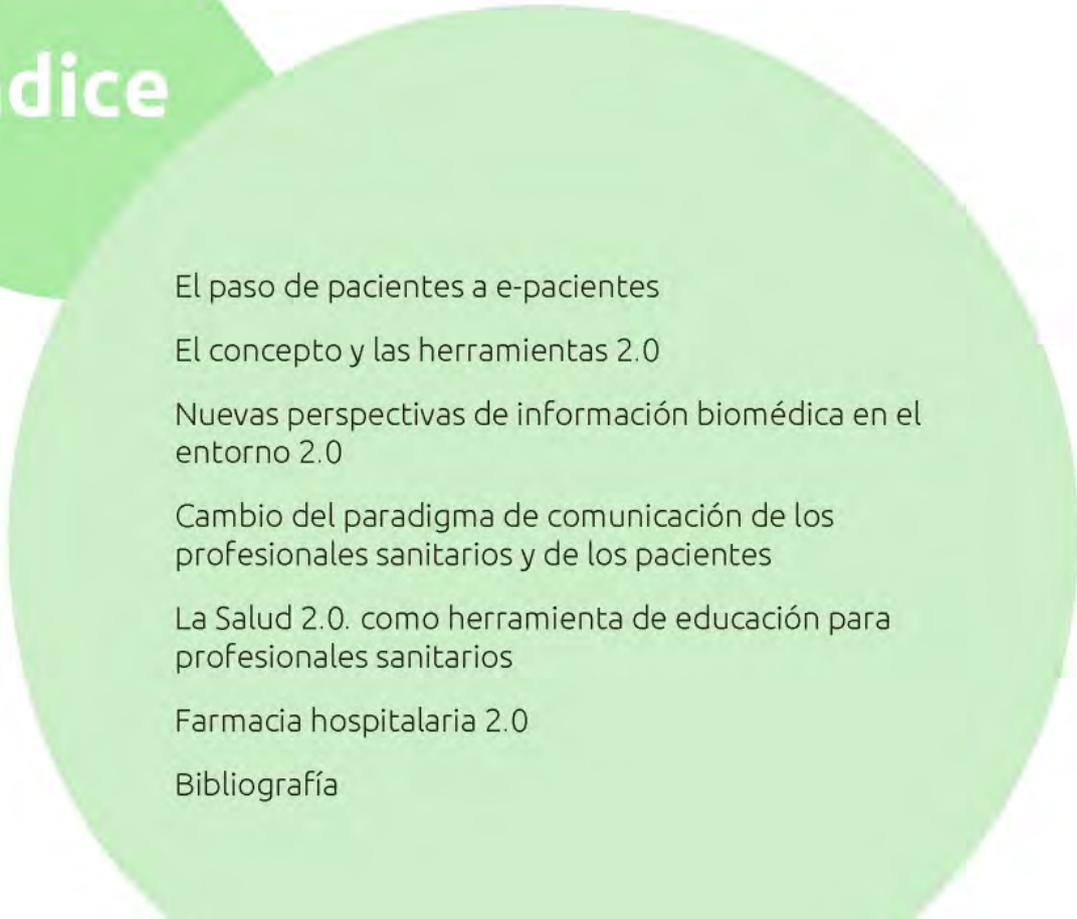


**Juan Carlos Juárez Giménez**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.



## Índice



El paso de pacientes a e-pacientes

El concepto y las herramientas 2.0

Nuevas perspectivas de información biomédica en el entorno 2.0

Cambio del paradigma de comunicación de los profesionales sanitarios y de los pacientes

La Salud 2.0. como herramienta de educación para profesionales sanitarios

Farmacia hospitalaria 2.0

Bibliografía

## El paso de pacientes a e-pacientes

La sociedad está cambiando a golpe de clic en todos los ámbitos, y la sanidad no se queda atrás. Se está pasando de tener pacientes estrictamente obedientes con las recomendaciones de los profesionales sanitarios, sin cuestionarlas ni conocerlas, a tener pacientes participativos con altos conocimientos en muchos aspectos de su enfermedad. Se trata de lo que ya muchos han etiquetado como el paciente empoderado, término que ya acunaron muchas notas de ministerios de sanidad, incluido el español. Una de las causas más importantes de este empoderamiento es la aparición inicial de Internet y la gran evolución de las herramientas disponibles al alcance de todos; en definitiva, la enorme cantidad de información de la que podemos disponer, y en esto supone también uno de los mayores problemas.

Es por ello que cada vez hablamos más de e-pacientes, es decir, pacientes que acuden a Internet, que buscan en la red información sobre su enfermedad y tratamiento, para elegir incluso médico, si pueden, y para compartir experiencias con otros pacientes. Esto evidentemente no es el futuro, es una realidad

que se vive hace ya años y que no hace más que aumentar. Sin embargo, tampoco debe dejarse de lado la brecha digital que todavía vivimos. La mayoría de los pacientes, sobre todo los crónicos, son personas mayores de 65 años, en gran medida alejadas del nuevo entorno de la red social. Es cuestión de tiempo que esto cambie paulatinamente, y que esta supuesta brecha digital termine dando paso a generaciones de pacientes nativos digitales.

Internet y las redes sociales pueden ayudar a mejorar la información que reciben los pacientes, pero más allá de eso se trata de que éstos estén más capacitados en la toma de decisiones sobre su salud y aumenten el grado de satisfacción respecto a la atención sanitaria percibida.

Evidentemente, todo esto ha supuesto una oportunidad inigualable que pocos están dispuestos a dejar pasar, y cada vez hay más presencia en la red de todos los actores, asociaciones de pacientes, profesionales sanitarios, sociedades científicas, instituciones sanitarias e industria farmacéutica.

# El concepto y las herramientas 2.0

## El concepto de Web 2.0

La Web 2.0 supone un nuevo escenario de comunicación e información abierta a profesionales sanitarios y pacientes. El término viene a definir el cambio de papel del usuario de Internet, quien de receptor pasivo de información pasa a adoptar un papel activo en su producción e intercambio, y en la generación de conocimiento. El concepto fue acuñado por O'Really en 2004<sup>1</sup>. Aun así, es difícil encontrar una descripción absoluta de la Web 2.0. De manera objetiva podemos hablar de un conjunto de herramientas, muchas de ellas de carácter gratuito, lo que les confiere una gran accesibilidad. De manera subjetiva, el concepto 2.0 se relaciona con una nueva actitud que nos arrastra en todos los ámbitos, la de compartir información, experiencias y opiniones relacionadas con cualquier actividad, producto o persona.

El término asociado al mundo sanitario sería el de Salud 2.0. Se entiende un nuevo concepto que defiende una visión integral e innovadora del modelo de sanidad. Básicamente consiste en la creación de nuevos sistemas

de información diseñados para interactuar de forma ágil, ubicua y sencilla, y pensados para ser usados por los profesionales sanitarios, los gestores y los ciudadanos.

El escenario actual nos muestra que cada vez son más los centros de salud, hospitales, servicios clínicos, gerencias de área, consejeros, autoridades, profesionales y organizaciones sanitarias en general que se encuentran en todo lo relacionado con la Web 2.0<sup>2</sup>. De hecho, otra muestra del interés que despierta el tema es la reciente aparición de la *Guía práctica para el uso de redes sociales en organizaciones sanitarias*, cofinanciada por el Ministerio de Industria, Energía y Turismo del Gobierno de España<sup>3</sup>.

El concepto Salud 2.0 debe entenderse como un cambio a la cultura organizativa sustentada en una concepción horizontal y colaborativa, frente a la visión tradicional piramidal y jerarquizada<sup>4</sup>. Así, algunos expertos y fundadores de esta nueva cultura de las redes sociales afirman que la sociedad será más creativa y eficiente en la medida en que sea capaz de abandonar las reticencias a compartir información e ideas.

En relación a los pacientes, los pocos estudios publicados hasta la fecha reconocen una baja utilización de estas tecnologías; sin embargo, según el desarrollo de éstas es cuestión de tiempo un cambio en la tendencia<sup>5</sup>.

### Herramientas de la Web 2.0

La utilización de las herramientas que han surgido en los últimos tiempos en torno al concepto Web 2.0 es la base estratégica para llevar a cabo este cambio de la comunicación y la información en sanidad. Es necesario conocerlas y elegir la que más se adapte a nuestras necesidades y objetivos. Por lo general cumplen dos características muy importantes a la hora de facilitar el acceso a pacientes y profesionales: son de fácil manejo y son gratuitas.

Básicamente podemos encuadrar las herramientas del entorno 2.0 en varios grandes grupos<sup>6</sup> (Figura 1):

- **Blogs:** páginas con un flujo cronológico de artículos (entradas) que permiten a su autor conversar con sus lectores a través de comentarios y respuestas. Pueden ser de opinión, educativos o corporativos.
- **Microblogs:** las entradas tienen una extensión limitada. El caso de mayor éxito es Twitter (140 caracteres). Podemos usarlos para recibir información profesional y enviar a nuestros pacientes información no personalizada sobre cuestiones de salud.
- **Redes sociales:** comunidades virtuales que permiten que personas con intereses comunes puedan comunicarse, interactuar y compartir información.

Hablamos de redes generalistas cuando abarcan temas variados, y la más extendida es Facebook. Cuando las redes se organizan sobre un tema concreto hablamos de redes especializadas, como por ejemplo LinkedIn para relaciones laborales y profesionales.

- **Sitios de imagen/vídeo compartido:** permiten publicar vídeos como YouTube, imágenes como Flickr o presentaciones como Slideshare.
- **Wikis:** sitios colaborativos que recopilan documentos creados por usuarios y que se encuentran en continua revisión. En el área sanitaria destaca Wikisanidad.
- **Recomendación y votación:** los usuarios valoran enlaces, recursos o servicios. El ejemplo más destacado es Patient Opinion, donde los usuarios del *National Health Service* británico valoran los servicios recibidos.

En cuanto a las herramientas más utilizadas, un estudio reciente realizado entre pacientes y profesionales sanitarios muestra que los pacientes usan principalmente Twitter (59,9%) para incrementar sus conocimientos e intercambiar asesoramiento, y Facebook (52,3%) sobre todo para buscar apoyo social y consejos. En el caso de los profesionales sanitarios, LinkedIn (70,7%) y Twitter (51,2%) son las más usadas para comunicación con otros profesionales y “promoción” personal. Otros datos que revela el estudio es que los principales problemas de los pacientes para usar estas herramientas son la privacidad y la falta de fiabilidad de la información. Los profesionales sanitarios, por su parte, hablan de ineficiencia y falta de “habilidades” para su uso<sup>7</sup>.

**F01**



**Figura 1.**

Clasificación de las herramientas de salud 2.0

## Nuevas perspectivas de información biomédica en el entorno 2.0

Si las nuevas tecnologías de la información y la comunicación han cambiado el escenario de la información biomédica, la Web 2.0 ha supuesto un cambio aún mayor, sobre todo en cuanto a la filosofía y la forma de compartir la información y la generación del conocimiento. Para entender esta nueva visión, se hace imprescindible conocer el marco conceptual y el objetivo final que se persigue en el entorno 2.0 de la información, cuya idea final es, como podrá comprobarse, la generación de conocimiento social o compartido.

Desde el punto de vista conceptual, tal como se cita en la introducción, básicamente destacan dos premisas que pueden ayudar a entender esta filosofía: “la sociedad es más creativa y eficiente en la medida en que se comparte más información e ideas” y “cuando más se comparte información más capacidad de influencia y poder se tiene”<sup>7</sup>. Se deduce fácilmente que el objetivo final es compartir la información, hacerla asequible a todo el entorno, en nuestro caso sanitario, y facilitar

la generación de conocimiento con la participación de todos los actores, profesionales, pacientes y ciudadanos. Las organizaciones con estructuras monolíticas en las cuales la premisa principal es restringir la información como fuente de influencia y poder, están expuestas a un fenómeno de aislamiento y declive. En la actualidad tenemos varios ejemplos donde el flujo de información en tiempo real generado por las redes sociales ha sido una herramienta útil para provocar cambios sociales trascendentales.

De todos estos argumentos se deduce, y así lo han recomendado algunos expertos e ideólogos, que para que se lleve a cabo este nuevo paradigma de la información es necesario un cambio de actitud por parte del individuo. Los miedos a la posible pérdida de los derechos de autor o las reticencias a ofrecer información por posibles plagios deben de ser superados por una actitud abierta a que la información fluya, que se retroalimente con nuevas ideas de otros usuarios, y de esta

forma se obtengan visibilidad y conocimiento compartido mucho más enriquecido.

Una vez asumida esta actitud, el conocimiento de las herramientas Web 2.0 se convierte en un aspecto más secundario, ya que como su propio nombre indica son “herramientas” que cambian, evolucionan y desaparecen. Su uso especializado no constituye un fin *per se* sino un medio que, según nuestra actitud de compartir, nos proyecta a la producción de ese conocimiento social, enriquecido por la colaboración de todos.

Este capítulo se centra básicamente en el intercambio de información biomédica entre profesionales gracias a las herramientas Web 2.0, sin olvidar que uno de los pilares fundamentales del intercambio de información es el que se realiza con el paciente, tratado en un capítulo posterior.

## Herramientas para el flujo de información y comunicación científica entre profesionales

Actualmente, las publicaciones en biomedicina se enfrentan a una situación en la que la tecnología disponible amplía la capacidad de compartir el conocimiento en salud. Este hecho genera que aumente también la audiencia potencial de estas publicaciones. La clásica publicación en una revista revisada por pares (*peer review*), con sus condicionamientos económicos, los derechos de autor y las restricciones legales para compartir esa información, ha provocado que su difusión sea inferior a la deseada. Sólo grandes bibliotecas o instituciones de prestigio, con recursos económicos, han tenido acceso a estas publicaciones<sup>3</sup>. El impacto que ha generado Internet, y más recientemente las redes so-

ciales, está facilitando la transmisión de la información biomédica, no sólo de las evidencias publicadas en las revista biomédicas de prestigio, sino también de la información que todavía no ha sido publicada, como son opiniones y comentarios críticos, documentos, presentaciones, conferencias y otras fuentes, incluidas dentro de la “literatura gris”. Además, a esta circunstancia deben añadirse los editores y portales que publican revistas en acceso abierto (*open access*), donde el artículo está accesible de manera gratuita, y cada vez más presentan un mayor prestigio como fuentes de información de calidad para la toma de decisiones.

Este escenario, donde la información se difunde de manera más abierta y colaborativa, puede generar profesionales y pacientes más informados y más críticos para la toma de decisiones en salud. Recientemente se ha realizado un estudio basado en una revisión literal de los estudios publicados en diferentes bases de datos sobre el uso de las redes sociales por parte de los profesionales<sup>9</sup>. Entre los resultados destaca que los objetivos para los que se utilizaron las diferentes herramientas 2.0 fueron, sobre todo, para facilitar la comunicación y mejorar el conocimiento. Cabe destacar que son escasos los estudios bien diseñados con resultados claramente objetivables sobre la eficacia de la información compartida en las redes sociales y su impacto en salud. Por tanto, debe considerarse como un área incipiente de investigación. Es de esperar que en un futuro próximo pueda evidenciarse claramente su utilidad en este aspecto.

Centrándose específicamente en las herramientas Web 2.0 utilizadas para difundir y compartir información en biomedicina destaca Twitter, ya que se considera como una de

las redes que más ha cambiado el panorama de la comunicación científica<sup>3</sup>. Además, también destacan los *blogs* de carácter biomédico diseñados y editados mediante diferentes herramientas gratuitas, como Blogger y Wordpress.

El uso de Twitter por los profesionales sanitarios ha sido y es muy diverso, pero desde un punto de vista profesional y de flujo de información destacan las siguientes utilidades<sup>10</sup>:

- Gestión o “microgestión” de la actividad asistencial: cuentas profesionales de facultativos que informan a los pacientes de la situación de su consulta diaria y de las incidencias.
- Actividad docente: se comparte información sobre congresos, cursos y otros eventos. También hay experiencias de cursos utilizando esta herramienta como generadora de contenidos, como es el caso de #Twitterapeutica<sup>11</sup>.
- Actividad investigadora: utilizando el denominado *Crowdsourcing*, que consiste en poner una idea, trabajo o documento realizado por un individuo, de forma externalizada y visible en Twitter, al alcance de una red de seguidores (*followers*) que generarán una multitud de respuestas y colaboraciones. También se utiliza para realizar una tormenta de ideas sobre un tema o tópico identificado por una etiqueta (*hashtag*), para que posteriormente pueda filtrarse la información por parte de un moderador y establecer unas conclusiones. Se trata de un trabajo colaborativo usando esta red social.
- Difusión de información biomédica: expertos en áreas de conocimiento

biomédico seleccionan, según su criterio profesional, la publicación en esta red social, principalmente de bibliografía, documentos, presentaciones, entradas a *blogs* profesionales y fuentes de información que difunden y comentan con mensajes ajustados a los 140 caracteres que permite Twitter. También se incluyen enlaces abreviados a su correspondiente portal o página web de origen, que incluye la información. Se trata de una difusión activa del conocimiento sanitario, que constituye uno de los usos frecuentes en nuestro entorno de farmacia hospitalaria, generando amplia visibilidad para el resto de los profesionales sanitarios y la propia ciudadanía<sup>12</sup>.

En lo que se refiere a los *blogs* de carácter biomédico, tradicionalmente se han utilizado con fines docentes, aunque en fechas más recientes pueden encontrarse varios ejemplos en nuestro medio cuyo objetivo principal es generar conocimiento mediante la interpretación y la lectura crítica de la evidencia de mayor interés del momento. El autor o los autores realizan un análisis crítico de una publicación o estudio clínico, que invita a la participación de sus seguidores y lectores. Otros *blogs* se crean como repositorios de información elaborada a partir de consultas terapéuticas o casos clínicos, cuyo contenido es más específico, pero no por ello menos interesante, ya que de nuevo la información se transforma en conocimiento. Finalmente destacan también los que aportan opinión, debate e información profesional que, entre otros aspectos, ayudan a promover una cultura crítica y abierta, dirigidos no sólo al propio colectivo profesional sino también a otros colectivos que forman parte del universo de la Salud 2.0. En la Tabla 1 se incluyen algunos ejemplos de *blogs* que pueden ser

Tabla 1.

Blogs editados por farmacéuticos de hospital útiles en información farmacoterapéutica.

Denominación		Contenido
<b>Sala de lectura. Blog del rincón de Sísifo</b> <a href="http://elrincondesisifo.wordpress.com">http://elrincondesisifo.wordpress.com</a>		Interpretación y lectura crítica de la evidencia farmacoterapéutica
<b>Hemos leído...</b> <a href="http://www.hemosleido.es">http://www.hemosleido.es</a>		Lectura crítica y actualización farmacoterapéutica
<b>ImagineFarma</b> <a href="http://imaginefarma.blogspot.com.es">http://imaginefarma.blogspot.com.es</a>		Lectura crítica, actualización terapéutica, Web 2.0 y debate profesional
<b>Blog de CIMSFHUVH</b> <a href="http://cimsfhuvh.wordpress.com">http://cimsfhuvh.wordpress.com</a>		Incluye consultas farmacoterapéuticas resueltas y publicadas
<b>La chuleta del FIR. Farmacia hospitalaria</b> <a href="http://lachuletadelfir.blogspot.com.es">http://lachuletadelfir.blogspot.com.es</a>		Información farmacoterapéutica y profesional
<b>Twitterapéutica</b> <a href="http://twitterapeutica.blogspot.com.es">http://twitterapeutica.blogspot.com.es</a>		Curso sobre diferentes áreas terapéuticas que se desarrolla por Twitter, cuya información y bibliografía y se archivan en este blog
<b>Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos</b> <a href="http://ufpelafe.blogspot.com.es/p/autores.html">http://ufpelafe.blogspot.com.es/p/autores.html</a>		Blog muy completo, con información dirigida a los pacientes que atiende esta unidad y a la población en general
<b>Consulta de Atención Farmacéutica de patologías víricas</b> <a href="http://www.farmacიაvalmecpv.com/pacientes/">http://www.farmacიაvalmecpv.com/pacientes/</a>		Portal que utiliza recursos 2.0 para informar a pacientes con patología vírica
<b>Centro de Información de Medicamentos</b> <a href="http://cimfarmaciapuertoreal.wordpress.com/">http://cimfarmaciapuertoreal.wordpress.com/</a>		Incluye interpretación y opinión crítica de la bibliografía
<b>Blog sobre errores de medicación</b> <a href="http://stoperroresmed.blogspot.com.es/">http://stoperroresmed.blogspot.com.es/</a>		Reflexiones sobre el tema y ejemplos concretos sobre situaciones o fármacos que pueden desencadenar errores de medicación

considerados de calidad. Hay que tener en cuenta la gran utilidad que pueden tener los blogs en la educación sanitaria del paciente, aspecto que será tratado profundamente en el capítulo siguiente de esta monografía.

Por último, aunque estas dos herramientas Web 2.0 comentadas constituyen los ejemplos más significativos para el flujo de información biomédica, conviene recordar que hay otras cuyo uso también puede ser profesional para la difusión de la información, como son:

- **Facebook:** utilizado por diversas organizaciones y sociedades científicas para transmitir noticias de actividades, cursos, congresos, temas de debate, etc.
- **Netvibes:** portal que permite integrar tablas RSS, enlaces y documentos. En nuestro medio se utiliza principalmente para organizar fuentes de información por áreas de conocimiento o de interés.
- **Google Site:** portal de trabajo colaborativo, utilizado por colectivos profesionales para la elaboración de proyectos colaborativos y la posterior publicación como una página Web.
- **Slideshare:** para compartir presentaciones, de todo tipo, incluidas de carácter científico y biomédico.
- **Dropbox:** para compartir, intercambiar y almacenar información de todo tipo de archivos, incluidos el vídeo y las imágenes.

Cabe destacar que los autores y los responsables de las diferentes herramientas Web 2.0 utilizadas con la finalidad de difundir infor-

mación biomédica suelen utilizar diferentes recursos de este tipo para realizar su actividad. Así, con frecuencia, un autor de un *blog* incluye como mínimo una cuenta de Twitter asociada para poder difundir las nuevas entradas que genera.

### Limitaciones y recomendaciones

Este tipo de recursos Web 2.0 orientados al flujo de información biomédica, al igual que muchas páginas web y portales en salud, también presentan limitaciones que deben considerarse tanto para la selección de los recursos ya publicados y de los usuarios que se desea seguir, como para la creación de una herramienta 2.0 con el fin de evitar caer en errores de diseño y contenido.

Algunas de las deficiencias que pueden presentar este tipo de recursos son la falta de calidad en la información, la autoría mal identificada, la mezcla de información personal y lúdica con la profesional, el incumplimiento de la confidencialidad de datos de pacientes, aspectos de diseño que generan dificultad a la hora de acceder a la información almacenada y la actualización del contenido de forma inconstante.

En concreto, respecto a la utilización poco profesional y la falta de mantenimiento de la confidencialidad del paciente por parte de los profesionales sanitarios, destaca un estudio realizado sobre las cuentas de Twitter de todos los médicos y estudiantes de medicina identificados en esta red social que utilizaban el sueco como idioma<sup>13</sup>. Los resultados de este estudio mostraron que de un total de 237 cuentas de Twitter, con 13.780 *tuits*, aproximadamente un 2% incluía con-

tenido no profesional (hacían referencia a bebida, resacas, promiscuidad sexual y otros de carácter parecido) y un 0,2% incluía información que podía violar la privacidad del paciente. Esta falta en la privacidad no incluyó datos directos de pacientes, pero sí situaciones y características específicas relacionadas con pacientes que podían ser identificados. Los autores acaban haciendo referencia a la necesidad de seguir las recomendaciones sobre la utilización de las redes sociales por parte de los profesionales, que ofrecen las organizaciones sanitarias, sobre todo las de la *American Medical Association* (AMA) publicadas en 2010<sup>14</sup> (Tabla 2). Esta publicación permite introducirse en el tema de las recomendaciones para el uso profesional de las redes sociales. Así, desde que la AMA publicó sus criterios, otras organizaciones sanitarias y centros hospitalarios han publicado guías de estilo y recomendaciones parecidas, con algunos matices<sup>3,15-17</sup>, e incluso la *American Society of Health System Pharmacists* se ha posicionado en cuanto al uso de las redes sociales por parte del farmacéutico<sup>18</sup>. Si se prescinde de los aspectos formales y de diseño que recomiendan las diferentes organizaciones, en lo que hace referencia a la difusión de la información biomédica pueden extraerse básicamente las siguientes directrices:

- Cuando los profesionales vean contenido biomédico publicado por algún otro profesional que parece poco contrastado, tienen la responsabilidad de notificarlo al autor, de modo que pueda eliminarlo o tomar las medidas adecuadas. Si el comportamiento viola significativamente las normas profesionales y la persona no toma medidas para resolver la situación, el profesional debe informar a las autoridades competentes.

- La difusión de información de carácter científico se basará siempre en la metodología de la medicina basada en la evidencia, procurando citar siempre la fuente primaria original. Debe evitarse difundir información publicitaria y poco contrastada.
- Es recomendable realizar una actividad periódica mínima en la cuenta, para mantener la presencia en la red social. Debe evitarse escribir más de una vez el mismo comentario, ya que esto produciría *spam*.
- Se recomienda que el seguimiento de otros usuarios se realice de forma racional, basado en cuentas de organizaciones sanitarias y profesionales de prestigio. No se recomienda un seguimiento masivo, ya que la recepción de información de baja calidad puede generar pérdida de eficacia de la cuenta.
- Se recomienda que todo el material científico que se publique en abierto en la red se haga bajo licencia *Creative Commons Attribution 3.0*, permitiendo así su máxima difusión sin perder el crédito de autoría.

El conocimiento de estas recomendaciones es aconsejable para utilizar las diferentes herramientas Web 2.0 con el objetivo de compartir información biomédica. En cuanto a las recomendaciones generales, deberían seguirse las del entorno del ejercicio profesional o las directrices de la comunidad autónoma, sobre todo cuando se trata de cuentas profesionales e institucionales.

En conclusión, cabe destacar que la Web 2.0 ofrece herramientas útiles para intercambiar

## T02

**Tabla 2.**

Recomendaciones de la AMA para el uso profesional de las redes sociales. (Traducido de: American Medical Association. Professionalism in the use of social media. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion9124.page>)

- (a) Los médicos deben ser conscientes de las normas de privacidad del paciente y de la confidencialidad que debe mantenerse en todos los ambientes, incluyendo en línea, y deben abstenerse de publicar información del paciente identificable en línea.
- (b) Cuando se use Internet con las redes sociales, los médicos deben utilizar la configuración de privacidad para proteger la información personal y el contenido, en la medida que sea posible, pero deben darse cuenta de que la configuración de privacidad no es absoluta y de que, una vez en Internet, el contenido puede quedar allí de forma permanente. Por lo tanto, los médicos deben vigilar habitualmente su propia presencia en Internet para asegurarse de que la información personal y profesional en sus propios sitios, y en la medida de lo posible el contenido publicado sobre ellos por otros, son precisos y adecuados.
- (c) En caso de que interactúen con los pacientes a través de Internet, los médicos deben mantener los límites apropiados de la relación médico-paciente, de acuerdo con las directrices de ética profesional, como lo harían en cualquier otro contexto.
- (d) Mantener adecuados límites profesionales médicos, considerar la separación de contenido personal y profesional en línea.
- (e) Si los médicos ven contenido publicado por colegas que parece poco profesional, tienen la responsabilidad de llevar ese contenido a la atención de la persona, para que él o ella pueda eliminarlo o tomar otras medidas adecuadas. Si el comportamiento viola significativamente las normas profesionales y la persona no toma las medidas adecuadas para resolver la situación, el médico debe informar a las autoridades competentes.
- (f) Los médicos deben reconocer que las acciones en línea y el contenido publicado pueden afectar negativamente a su reputación entre los pacientes y colegas, tener consecuencias para su carrera médica (sobre todo para los médicos en formación y estudiantes de medicina) y pueden socavar la confianza pública en la profesión médica.

información y conocimiento biomédico. Cada profesional debe seleccionar, según el objetivo de la información que quiera compartir o recibir, y con los profesionales con quienes quiera realizar esta actividad, la herramienta Web 2.0 más adecuada. A partir de ese momento hay que seguir las recomendaciones

que ofrecen las organizaciones sanitarias. Posteriormente, en una fase más avanzada, se evaluarán sus resultados con indicadores objetivos, basados en herramientas que cuantifiquen el impacto de su intervención en la Salud 2.0.

# Cambio del paradigma de comunicación de los profesionales sanitarios y de los pacientes

Al igual que sucede con el profesional sanitario, el entorno 2.0 proporciona a los pacientes nuevos espacios donde relacionarse con otros pacientes con múltiples finalidades, tales como compartir información, generar conocimiento, generar debate y discusión, y para intercambio social y de ocio. Un aspecto muy relevante de la Web 2.0 para los pacientes es que facilita enormemente el soporte emocional. En efecto, el paciente busca compartir experiencias con otros pacientes que se encuentran en una situación similar. La filosofía es compartir para aprender. Un ejemplo paradigmático en este sentido es el portal *Patientslikeme*<sup>19</sup>, aunque cada vez hay más proyectos accesibles en la red con el mismo propósito. En España destaca el proyecto *Personas que*<sup>20</sup>, cuya finalidad es ayudar al paciente a convivir mejor con su enfermedad, tomando partido e implicándose en ella.

También es destacable la presencia de las asociaciones de pacientes en el entorno 2.0. Según un estudio realizado en 2012, el cien por cien de las organizaciones está en Internet, ya que esta plataforma les ayuda a tener una mayor comunicación con el paciente y más cercanía con los ciudadanos. Además, la mitad de las asociaciones de pacientes está presente en las redes sociales y mantienen activo un *blog*. Esta presencia en el mundo 2.0 les permite responder de forma más eficaz a las necesidades de un mayor número de enfermos, no sólo de los asociados. Por otra parte, sirve de núcleo de relación entre los pacientes afectados de una determinada enfermedad, y también posibilita hacer estudios y promover la innovación en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes ligados a la patología que cada asociación defiende. En definitiva, la apuesta de los colectivos de

enfermos por la Web 2.0 puede convertirlos en una fuente prioritaria de información para los pacientes sobre sus áreas específicas de salud, aunque existen aún numerosas barreras que están limitando la presencia y la mayor participación de las asociaciones (falta de personal, desconocimiento sobre el entorno *online*, carencia de tiempo...).

Como consecuencia de la presencia del paciente y del profesional sanitario en el entorno 2.0, es fácil ver cómo aparecen nuevos espacios comunes donde relacionarse e interactuar. Esto siempre es positivo, puesto que la facilidad de uso de las herramientas 2.0 y la inmediatez de acceso para los usuarios incrementan enormemente la accesibilidad del paciente al sistema y al profesional sanitario. Sin embargo, también implica cambios de mentalidad y adaptación a la nueva situación. De hecho, esta nueva relación supone un cambio de modelos tradicionales de relación paternalista entre el profesional sanitario y el paciente, hacia una relación más simétrica en la cual la autonomía de este último desempeña un papel primordial. Este nuevo modelo de relación puede suponer un reto para el profesional sanitario, al tener que interactuar con un paciente empoderado para quien el profesional ha dejado de ser la única fuente de información y de quien espera una relación más igualitaria y colaborativa<sup>3</sup>.

El uso de nuevas tecnologías, incluidas las herramientas 2.0, es un complemento a la cartera de servicios que el profesional sanitario ofrece a sus pacientes de manera presencial, y no hay que olvidar que el entorno fundamental de comunicación con los pacientes es el presencial y que el uso de las nuevas tecnologías debe ser un complemento y no debe aspirar a sustituirlo, aunque probablemente sí a modificarlo. En este sentido, el profesio-

nal sanitario adquiere nuevos roles en relación, principalmente, a dos aspectos: como mediador entre la información de salud y el paciente, y como usuario de las nuevas tecnologías de la comunicación. La calidad de la información sanitaria a la cual el paciente tiene acceso en la actualidad es muy variable, y el farmacéutico puede y debe orientarle hacia las fuentes de Internet a las cuales dirigirse para buscar y completar su información, animándole a que la comparta con él y le consulte las dudas al respecto. También es muy importante la función a desempeñar como ayuda para interpretar la información que el paciente haya obtenido. En el contexto de una relación de confianza, esta situación puede reforzar la relación entre farmacéutico y paciente, y ser determinante para que éste utilice su autonomía de manera más informada.

Si bien este entorno plantea dudas y desafíos inciertos para muchos profesionales sanitarios, el paciente en general lo valora de manera muy positiva. Así, en un estudio realizado en Estados Unidos ya se señalaba que los profesionales que utilicen los medios *online* desbancarán a los que no se decidan, y los presentes en el entorno 2.0 encontrarán las vías para captar nuevos pacientes, transmitir confianza y credibilidad, además de ganar en reputación. En España, según los resultados del estudio *Los ciudadanos ante la e-sanidad* realizado en 2012 por el Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información, existe una opinión generalizada positiva por parte de los pacientes hacia el uso de los canales de comunicación Web 2.0 por parte de los profesionales sanitarios. De hecho, para el 71,9% de los encuestados sería interesante que su médico gestionase un *blog* o página web con consejos e información sobre salud<sup>21</sup>.

Otro aspecto muy relevante derivado del uso de las herramientas 2.0 para la comunicación con los pacientes es que permite llegar no sólo a éstos sino también a la población en general, con el impacto que ello puede tener en términos de educación y alfabetización sanitaria.

Finalmente, puesto que es un hecho que los pacientes cada vez utilizan más las herramientas 2.0, al profesional sanitario se le presentan importantes oportunidades al menos en relación a dos aspectos. En primer lugar, puede dar al paciente su opinión respecto a las fuentes que utiliza o visita y los grupos en los que se relaciona, además de resolver dudas que pueda tener respecto a los temas

que debaten entre ellos o las informaciones que se transmiten. En segundo lugar, puede aprovecharse el entorno 2.0 para conocer cuáles son los temas que verdaderamente preocupan a los pacientes y sobre los que están debatiendo y opinando. Los profesionales tienden a pensar que saben qué es lo que preocupa al paciente, y muchas veces están muy alejados de la realidad. Pues bien, visitando y participando en foros de pacientes puede averiguarse con mucha certeza, ya que en estos espacios los pacientes se sienten cómodos y libres para comentar todo lo que les importa sobre su enfermedad y su tratamiento sin el encorsetamiento que puede suponerles el entorno hospitalario.

# La Salud 2.0 como herramienta de educación para profesionales sanitarios

Las nuevas herramientas del entorno Web 2.0 son una oportunidad para obtener una buena educación sanitaria al alcance de todos. Permiten un aprendizaje colaborativo y dinámico. En cuanto a los contras, suelen ser iniciativas no reconocidas con créditos de formación continuada ni títulos anexos a instituciones oficiales, inconveniente importante en una sociedad que en muchas ocasiones suele valorar más los títulos que las aptitudes y las actitudes.

Son numerosas las experiencias que tenemos en nuestro país al respecto<sup>22</sup>:

- **Gestión sanitaria:** creado en diciembre de 2009 en LinkedIn. Actualmente el grupo tiene 1450 miembros y es uno de los grupos abiertos en español más numerosos dedicado al mundo de la salud y la sanidad. Se tratan temas muy diversos (calidad, política sanitaria, recursos humanos, logística, informática, Salud 2.0, etc.).
- En Facebook encontramos un grupo para debatir sobre la receta electrónica que cuenta con cientos de miembros, y una iniciativa muy interesante, **Med and**

**Learn**, que es un grupo para el aprendizaje y el intercambio de conocimiento en aspectos médicos y que cuenta con casi mil miembros.

- **TeKuidamos 2.0:** comunidad dedicada a intercambiar conocimiento sobre temas diversos relacionados con la Web 2.0 en el campo de la salud. Semanalmente se reúnen casi un centenar de profesionales y pacientes para escuchar, hablar y aprender.

En otros países se habla mucho de comunidades de práctica profesional, pero en España es todavía un concepto poco conocido. En relación con la farmacoterapia destaca la iniciativa *Twitterapeutica*, primer curso de actualización de farmacoterapia realizado íntegramente en la red social Twitter<sup>11</sup>.

En cualquier caso, éste es un campo muy interesante para profesionales sanitarios que está viviendo sus primeros pasos. Será cuestión de tiempo encontrar nuevas iniciativas orientadas a la educación de los profesionales sanitarios sustentadas en el entorno de la Web social.

## Farmacia hospitalaria 2.0

Todos los profesionales sanitarios, y por supuesto los farmacéuticos de hospital, deben estar actualizados sobre este tipo de herramientas. Las posibilidades de comunicación e información orientadas a los medicamentos y los pacientes son numerosas e interesantes. No consolidar estas herramientas y su filosofía en nuestro escenario profesional puede provocar pérdidas de oportunidades para mejorar e innovar aún más nuestros sistemas de comunicación y la visibilidad respecto a la sociedad en general; una sociedad que evoluciona y cambia constantemente, en gran parte impulsada por las nuevas tecnologías de la información y la comunicación, incluyendo la Web 2.0.

Como se ha podido comprobar, algunos compañeros ya la utilizan de manera profesional desde hace tiempo, y en el ámbito institucional ya se están dando los primeros pasos por parte de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), con la realización del 58 Congreso Nacional en Málaga, cuyo vértice temático versa en torno a la Salud 2.0. Otra de las iniciativas ha sido la creación de un grupo de trabajo que dinamice e impulse estas iniciativas orientadas a facilitar y mejorar el trabajo entre los farmacéuticos de hospital, entre éstos y el resto de los profesionales sanitarios, y por supuesto con el conjunto

de los pacientes. A partir de una encuesta realizada a farmacéuticos de hospital, como primera fotografía de la situación respecto al uso profesional de las herramientas 2.0 en España pudo comprobarse que sólo el 36% de los farmacéuticos de hospital encuestados conocía el término Salud 2.0. Los recursos más utilizados eran *blogs*, seguidos de redes sociales, donde destacaban en primer lugar Facebook y luego Twitter. Sin embargo, aun siendo poco el conocimiento al respecto, dos de cada tres encuestados estimaron que la Salud 2.0 desempeñará un papel importante en el futuro<sup>24</sup>.

El avance parece imparable y cada vez es mayor el número de profesionales de la farmacia hospitalaria presentes en las diferentes redes sociales, así como las propuestas en torno a ellas. También se ha consolidado la presencia en el entorno 2.0 de las diferentes instituciones sanitarias, donde no podía faltar la SEFH con presencia en Facebook, Twitter y Youtube, y también están presentes cada vez más los diversos servicios y unidades clínicas de gestión de farmacia hospitalaria.

Así se han desarrollado iniciativas incipientes, tanto personales de profesionales como de algunos servicios de farmacia. Destacan algu-

nos *blogs* de opinión profesional o con orientación a informar a los pacientes, como el de la Unidad de Pacientes Externos del Hospital La Fe (Valencia) o del Hospital de Valme (Sevilla), e iniciativas como la del Centro de Información de Medicamentos del Servicio de Farmacia del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), que ha desarrollado un centro de información virtual con herramientas Web 2.0<sup>23</sup>, destacando la cuenta de Twitter (@CIMS FHUVH), canal que utiliza para difundir noticias relacionadas con medicamentos. También cabe señalar el primer curso de farmacoterapia a través de Twitter llevado a cabo por farmacéuticos de hospital, denominado *Twitterapeutica*<sup>11</sup>.

En definitiva, las herramientas 2.0 suponen un nuevo escenario para los farmacéuticos de hospital. Es cuestión de tiempo que se multipliquen la presencia y las diferentes iniciativas, tanto personales como institucionales. El nuevo reto supondrá buscar nuevas vías de comunicación con los pacientes y con el resto de los profesionales sanitarios, cada vez más presentes en el entorno 2.0. Con estas propuestas, que conllevan una difusión altamente amplificada, se trata de que el farmacéutico de hospital ponga sus conocimientos y quehacer diario al servicio de una sociedad cada vez más conectada en red.

## Bibliografía

1. O'Really T. What is Web 2.0. Designs patterns and business models for the next generation of software. 2005. [En línea] O'Really. [Consultado julio de 2013] Disponible en: <http://www.Webcitation.org>
2. Fernández Lisón LC, Juárez JC, Monte E. Salud 2.0, nuevas herramientas de comunicación para el ejercicio profesional de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2012;36(5):313-4.
3. Guía práctica para el uso de las redes sociales en organizaciones sanitarias. 2013. [En línea] Guiaredes-socialesysalud.es. [Consultado julio de 2013] Disponible en: <http://www.guiaredessocialesysalud.es>
4. Manifiesto Abla 2010. [En línea] Saludo20.es [Consultado julio de 2013] Disponible en: <http://www.saludo20.es/manifiesto>
5. Van der Vaart R, Drossaert CH, de Heus M, Taal E, van de Laar MA. Measuring actual eHealth literacy among patients with rheumatic diseases: a qualitative analysis of problems encountered using Health 1.0 and Health 2.0 applications. *J Med Internet Res.* 2013;15(2):e27.
6. Salud 2.0 entre profesionales sanitarios. [En línea] DiarioMédico.com [Consultado julio de 2013] Disponible en: [http://static.diariomedico.com/docs/2010/07/12/sanidad\\_pacientes\\_Web\\_2\\_0.pdf](http://static.diariomedico.com/docs/2010/07/12/sanidad_pacientes_Web_2_0.pdf)
7. Antheunis ML, Tates K, Nieboer TE. Patients' and health professionals' use of social media in health care: motives, barriers and expectations. *Patient Educ Couns.* 2013;91(13):265-6.
8. Isaac Mao i el Sharisme. Com més comparteixes, més poder tens. Dossier preparat per a la Jornada WEB 2.0 EL PODER DE COMPARTIR. 5 de maig de 2011. V Trobada d'institucions i Empreses Associades UOC/ IV Tech Talk/ Jornada Técnica.
9. Hamm MP, Chisholm A, Shulhan J, Milne A, Scott SD, Klassen TP. Social media use by health care professionals and trainees: a scoping review. *Acad Med.* 2013;88(9):1376-83.
10. Ávila de Tomás JF. Aplicaciones y uso de Twitter en salud. Guía avanzada de Twitter. *FMC.* 2012;19(7):434-8.
11. Twitterapeutica. [En línea] Twitterapeutica Blogspot [Consultado agosto de 2013] Disponible en: <http://Twitterapeutica.blogspot.com.es>
12. Juárez-Giménez JC, Puyal-González C, Pérez-Ricart A, Lalueza-Broto P, Girona-Brumos L. Professional use of Twitter. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19:346. doi:10.1136/ejhpharm-2012-000089.
13. Brynolf A, Johansson S, Appelgren E, Lynoe N, Edstedt Bonamy AK. Virtual colleagues, virtually colleagues —physicians' use of Twitter: a population-based observational study. *BMJ Open* 2013;3:e002988. doi:10.1136/bmjopen-2013-002988.
14. American Medical Association. [En línea] Professionalism in the use of social media. [Consultado agosto de 2013] Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion9124.page>
15. Generalitat de Catalunya. Guía de usos y estilo en las redes sociales para la Generalidad de Cataluña. [En línea] [gencat.cat](http://gencat.cat) [Consultado agosto de 2013] Disponible en: [http://www.gencat.cat/xarxessocials/pdf/v1\\_guia\\_usos\\_xarxa\\_es.pdf](http://www.gencat.cat/xarxessocials/pdf/v1_guia_usos_xarxa_es.pdf)
16. Consejería de Salud y Bienestar Social. Guía de usos y estilo en las redes sociales del Sistema Sanitario Público de Andalucía. [En línea] Red Salud Andalucía [Consultado agosto de 2013] Disponible en: <http://www.redsaludandalucia.es/sites/default/files/guiav1.pdf>

17. Gobierno Vasco. Guía de usos y estilo en las redes sociales del Gobierno Vasco. [En línea] Gobierno Vasco Irekia [Consultado agosto de 2013] Disponible en: [http://www.irekia.euskadi.net/assets/a\\_documents/1218/Gui%CC%81a\\_de\\_usos\\_y\\_estilo\\_en\\_las\\_Red\\_Sociales\\_del\\_Gobierno\\_Vasco.pdf](http://www.irekia.euskadi.net/assets/a_documents/1218/Gui%CC%81a_de_usos_y_estilo_en_las_Red_Sociales_del_Gobierno_Vasco.pdf)
18. ASHP statment on use of social media by pharmacy professionals. *Am J Health-Syst Pharm.* 2012;69:2095-7.
19. Patientslikeme [En línea] Patientslikeme.com [Consultado septiembre de 2013] Disponible en: <http://www.patientslikeme.com>
20. Personas que [En línea] Personasque.es [Consultado septiembre de 2013] Disponible en: <http://www.personasque.es/>
21. Los ciudadanos ante la e-sanidad. 2012. red.es, ONTSI [En línea] Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la SI [Consultado septiembre de 2013] Disponible en: [http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/default/files/informe\\_ciudadanos\\_esanidad.pdf](http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/default/files/informe_ciudadanos_esanidad.pdf)
22. Salud con cosas. Casos de éxito de inteligencia colectiva en sanidad [En línea] Salud con cosas Blogspot [Consultado septiembre de 2013] Disponible en: <http://saludconcosas.blogspot.com.es/2011/06/casos-de-exito-de-inteligencia.html>
23. Juárez Giménez JC, Puyal González C, Valdivia Vaddell C. APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA WEB 2.0 EN UN CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS. *Farm Hosp.* 2011;35(6):315.e1-5. doi: 10.1016/j.farma.2011.07.001
24. Fernández Lisón LC, Monte Boquet E, Briegas Morera D. Uso de Internet y aplicaciones 2.0 en el ejercicio de la farmacia hospitalaria. Comunicación Nº 539. 57 Congreso SEFH. Bilbao 2012. [En línea] SEFH [Consultado septiembre de 2013] Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf>

