



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 39. Número 5. Septiembre-Octubre 2015

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Versión completa de la revista en www.sefh.es y www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com

Originales

- 227 **Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT**
María Jesús Hernández-Arroyo, Alfonso Díaz-Madero y David Menacho-Miguel
- 240 **Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica**
Pedro Siquier Homar, Manel Pinteño Blanco, Miguel Ángel Calleja Hernández, Francisco Fernández Cortés y Jesús Martínez Sotelo
- 269 **Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral**
Federico Tuan, Virginia Perone, Rocío Verdini, María Betina Pell y María Luz Traverso
- 275 **Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional**
Eva González-Haba Peña, María José Agustín Ferrández, Irene Mangues Bafalluy, Nicolás Alfredo López, María Dolores Fraga Fuentes, Roberto Marín Gil, María José Martínez Bautista, Ana Clopés Estela.
GRUPO GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH) y GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos)
- 288 **Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa**
Ana Ortega, María Dolores Fraga, Roberto Marín-Gil, Eduardo López-Briz, Francesc Puigventós y George Dranitsaris

Artículo de opinión

- 297 **Vedolizumab en Enfermedad de Crohn; Informe de evaluación GENESIS-SEFH**
Jenifer González Chávez, Rocío Asensi Díez, Rocío Tamayo Bermejo, Emilio Jesús Alegre del Rey y Noemí Martínez López de Castro

Comunicación breve

- 309 **Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab**
Nuria Bujaldón Querejeta, Dolores Camacho Romera, José Antonio Pomares Pastor, María Sánchez Garnes, Mauricio Martínez Ramírez y Mercedes González Delgado

Cartas al director

- 314 **Cambio de natalizumab a fingolimod: ¿reducción del periodo de lavado?**
Julia Sánchez-Gundín, Amparo Flor García, Caridad Martí Gil y Lourdes Gómez Romero





Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

FUNDADA EN 1977 POR LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.FH.

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales
*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario
Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.*
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Editor Jefe

Javier Sanz Valero
*Universidad Miguel Hernández
(San Joan de Alicante)*
jsanz@umh.es

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

FARMACIA HOSPITALARIA está incluida en: Index Medicus, MEDES, EMBASE/Excerpta Medica, Embase Alert, International Pharmaceutical Abstracts, ADIS LMS Drug Alert, Inside Conferences, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), CINAHL.

Normas de publicación de la revista: http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp



Edición y Administración
Grupo Aula Médica, S.L.

OFICINA

Isabel Colbrand, 10-12
Oficina 140, Planta 5.ª - 28050 Madrid
Tel.: 913 446 554 - Fax: 913 446 586
www.aulamedica.es

Dep. Legal: M-39.835-2012

© **Grupo Aula Médica, S.L. 2015**

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

Copyright 2015 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Farmacia Hospitalaria se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Salud. Ni Grupo Aula Médica ni la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda utilizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Suscripción y pedidos
Grupo Aula Médica, S.L.

Tarifas de suscripción:

Profesional: 139 € (IVA incluido) • *Institución:* 362 € (IVA incluido)

- **Por teléfono:** 913 576 609
- **Por fax:** 913 576 521
- **Por e-mail:** consuelo@grupoaulamedica.com

www.aulamedica.es
www.libreriasaulamedica.com



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. José Luis Poveda Andrés

Vicepresidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Tesorera

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares

Dña. Iciar Martínez López

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. Teresa Giménez Poderós

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Eburne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Javier García Pellicer

Delegado Autonómico Extremadura

D. Luis Carlos Fernández Lisón

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Ana Lozano Blázquez

Vocal de Residentes

Dña. Elia Márquez Güell



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales
*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario
Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.*
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Editor Jefe

Javier Sanz Valero
Universidad Miguel Hernández
(San Joan de Alicante)
jsanz@umh.es

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
Hospital Ramon y Cajal - Madrid
aalvarezd@salud.madrid.org

Olga Delgado Sánchez
*Hospital Son Espases -
Palma De Mallorca*
olga.delgado@ssib.es

Milagros García Peláez
Hospital Parc Taulí - Sabadell
icosgp@gmail.com

Álvaro Giménez Manzorro
Hospital Gregorio Marañón - Madrid
alvaro.gimenez@salud.madrid.org

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital De Galdakao - Galdakao
olatzibarra@gmail.com

Eduardo López Briz
*Hospital Universitario y Politécnico
La Fe - Valencia*
lopez_edubri@gva.es

M^a Carmen López Cabezas
*Hospital Clínic i Provincial -
Barcelona*
mclopez1@clinic.ub.es

Irene Mangues Bafalluy
Hospital Arnau De Vilanova - Lérida
imangues.lleida.ics@gencat.cat

Juan Enrique Martínez De La Plata
Hospital De Poniente - El Ejido
juanenriquemartinezdelaplata@gmail.com

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares
Hospital Gregorio Marañón - Madrid
cecilia.martinez@salud.madrid.org

José Manuel Martínez Sesmero
Hospital Virgen de la Salud - Toledo
jmmartinezs@gmail.com

Javier Merino Alonso
*Hospital Nuestra Señora de Candelaria -
Sta. Cruz De Tenerife*
fmeralo@gobiernodecanarias.org

Xavier Milara Paya
Hospital Arnau De Vilanova - Valencia
xmilara@hotmail.com

Rosario Olivera Fernández
*Estructura Organizativa de Gestión
Integrada - Pontevedra*
rosario.olivera.fernandez@sergas.es

M^a José Otero López
Hospital Univ. Salamanca - Salamanca
mjotero@telefonica.net

Javier Sáez de la Fuente
Hospital Infanta Leonor - Madrid
javier.saezde@salud.madrid.org

Mariola Sirvent Ochando
Clínica Vistahermosa - Alicante
m.sirvento@telefonica.net

Marisol Ucha Sanmartín
*Estructura Organizativa de Gestión
Integrada - Vigo*
marisol.ucha.sanmartin@sergas.es

Armando João Alcobia da Silva Martins
*Hospital Garcia de Orta
Almada - Portugal*

Teresa Bermejo Vicedo
*Hospital Ramon y Cajal
Madrid*

Angel Carracedo Alvarez
*Universidad de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela - España*

Matthew C. Grissinger
*Institute for Safe Medication Practices
Horsham (Pensilvania) - Estados Unidos*

José Antonio de Oliveira Batistuzzo
*Faculdade de Farmácia Oswaldo Cruz
São Paulo - Brasil*

Comité científico

Jesus Rodriguez Baño
*Unidad Intercentros de
Enfermedades Infecciosas,
Microbiología y Medicina Preventiva,
Hospitales Universitarios
Virgen Macarena y Virgen del Rocío
Sevilla - España*

Rita Shane
*Cedars-Sinai Medical
Center Beverly
(Los Angeles) - Estados Unidos*

Anthony Sinclair
*Birmingham Children's Hospital
NHS Foundation Trust
Birmingham
Reino Unido*

Arash Talebi Dabestani
*New York University
Langone Medical Center
New York - Estados Unidos*

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

Lloyd Vernon Allen Jr.
*International Journal
of Pharmaceutical Compounding
Edmond (Oklahoma)
Estados Unidos*

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español o inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar el rechazo del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de Farmacia Hospitalaria y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los/as autores/as ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la SEFH, con los comités de la revista, temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/as autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacia hospitalaria.

Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los/as lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

Revisión. Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad para la farmacia hospitalaria.

Artículo de opinión. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los/as autores/as. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede son enviados a revisores/as externos/as. Salvo que se indique de forma expresa, no representará la postura oficial del comité editorial de la revista ni de la SEFH.

Cartas al director. Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que comente:

- Casos clínicos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos

atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso.

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Extensión orientativa de los artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Editoriales	- - -	2.000 palabras	1	10
Originales	Estructurado 250 palabras	3.500 palabras	6	30
Originales breves	Estructurado 150 palabras	2.000 palabras	3	15
Revisión	Estructurado 300 palabras	6.000 palabras	6	150
Opinión	250 palabras	2.000 palabras	2	15
Cartas al director	- - -	400 palabras	1	5

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

Farmacia Hospitalaria publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante y, en todo caso, ha de incluir tanto un resumen en español como en inglés.

El texto debe presentarse en formato Word, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere, excepto en el caso de unidades de medida. Éstas se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separan de las unidades mediante una coma y los millares se indican mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (unidades mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

Farmacia Hospitalaria se adhiere a los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamento se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://hdl.handle.net/1871/23210/>

Para realización de ensayos clínicos hay que considerar las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observaciona-

les (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>; CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>; TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>; STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/> y PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>. Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria (<http://www.espanol.equator-network.org/home/>).

Adherencia a recomendaciones éticas

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités de investigación o de ensayos clínicos y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que tales han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/ffh/index>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también podrá realizar un seguimiento del estado del artículo.

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

- Primer documento que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- Segundo documento con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- Figuras.

En el sistema de envío online se encontrarán instrucciones más detalladas.

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

El título deberá describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/as autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Farmacia Hospitalaria recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que Farmacia Hospitalaria publicará los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

Carta de presentación: Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, ya aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.
- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el/la editor/a jefe de Farmacia Hospitalaria.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El/la autor/a responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla.

Financiación: Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».

Agradecimientos: Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

Conflicto de interés: Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/a jefe podrá requerir a los/las autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Resumen: En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas.

Palabras clave: Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo

imposibilidad, deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la *U.S. National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Abstract y keywords: Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.

Aportación a la literatura científica: En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

- Describir en un párrafo de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas o la farmacia hospitalaria en general.

Introducción: Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo.

Métodos: Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.

En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Es importante seguir las guías y recomendaciones que proponen las normas de Farmacia Hospitalaria.

Resultados: Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

Discusión: Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por hoja.
- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de Farmacia Hospitalaria. Por tanto, en el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

Pies de figuras: Apartado, tras las tablas, donde incluir las leyendas de las figuras, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos.

Bibliografía: La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, tablas o figuras, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónica debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

Pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado al final de este documento.

Figuras

Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

Ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado:

1. Artículo original o revisión:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. Año;volumen(número):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp.* 2014;38(5):398-404.
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmatí E, Vázquez A, et al; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2014;38(5):389-97.

2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Robustillo Cortés MA, Jiménez Galán R, Calvo Cidoncha E, Morillo Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp.* 2013;37(Supl 1):S1-7.

3. Artículos pendientes de publicación:

- Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñero-Corralles G, Crespo-Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp.* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

4. Libros y monografías:

- Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

- Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. *Informe científico o técnico:*

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.

7. *Tesis doctoral:*

Autor. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia i Tecnologia Farmacèutica, Universidad de Barcelona; 2014.

8. *Documentos legales:*

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Boletín Oficial del Estado, nº 65, (16 de marzo de 2001).

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen(número): página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

Monografía en Internet:

Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Delgado O, Genúa MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [citado 6/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Health & Human Services. NIH US National Library of Medicine [página Web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [20/10/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/>

Base de datos en Internet:

Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- US National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Sumario

Volumen 39. Número 5.
Septiembre-Octubre 2015

Originales

- 227 Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT
María Jesús Hernández-Arroyo, Alfonso Díaz-Madero y David Menacho-Miguel
- 240 Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica
Pedro Siquier Homar, Manel Pinteño Blanco, Miguel Ángel Calleja Hernández, Francisco Fernández Cortés y Jesús Martínez Sotelo
- 269 Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral
Federico Tuan, Virginia Perone, Rocío Verdini, María Betina Pell y María Luz Traverso
- 275 Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional
Eva González-Haba Peña, María José Agustín Ferrández, Irene Mangués Bafalluy, Nicolás Alfredo López, María Dolores Fraga Fuentes, Roberto Marín Gil, María José Martínez Bautista, Ana Clopés Estela.
GRUPO GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH)
y GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos)
- 288 Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa
Ana Ortega, María Dolores Fraga, Roberto Marín-Gil, Eduardo López-Briz, Francesc Puigventós y George Dranitsaris

Artículo de opinión

- 297 Vedolizumab en Enfermedad de Crohn; Informe de evaluación GENESIS-SEFH
Jenifer González Chávez, Rocío Asensi Díez, Rocío Tamayo Bermejo, Emilio Jesús Alegre del Rey y Noemí Martínez López de Castro

Comunicación breve

- 309 Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab
Nuria Bujaldón Querejeta, Dolores Camacho Romera, José Antonio Pomares Pastor, María Sánchez Garnes, Mauricio Martínez Ramírez y Mercedes González Delgado

Sumario *(cont.)*

Volumen 39. Número 5.
Septiembre-Octubre 2015

Cartas al director

314 Cambio de natalizumab a fingolimod: ¿reducción del período de lavado?

*Julia Sánchez-Gundín, Amparo Flor García, Caridad Martí Gil
y Lourdes Gómez Romero*



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Contents

Volume 39. Number 5.
September-October 2015

Originals

227 Patient safety: prescription of drugs that prolong the QT interval

*María Jesús Hernández-Arroyo, Alfonso Díaz-Madero
and David Menacho-Miguel*

240 Development of integrated support software for clinical nutrition

*Pedro Siquier Homar, Manel Pinteño Blanco, Miguel Ángel Calleja Hernández,
Francisco Fernández Cortés and Jesús Martínez Sotelo*

269 Validation of cold chain during distribution of parenteral nutrition

*Federico Tuan, Virginia Perone, Rocío Verdini, María Betina Pell
and María Luz Traverso*

275 Off-label use of oncology drugs: national survey results

*Eva González-Haba Peña, María José Agustín Ferrández, Irene Mangues Bafalluy,
Nicolás Alfredo López, María Dolores Fraga Fuentes, Roberto Marín Gil,
María José Martínez Bautista, Ana Clopés Estela.
GRUPO GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH)
and GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación
en Selección de medicamentos)*

288 Economic evaluation in collaborative hospital drug evaluation reports

*Ana Ortega, María Dolores Fraga, Roberto Marín-Gil, Eduardo López-Briz,
Francesc Puigventós and George Dranitsaris*

Opinion article

297 Vedolizumab in Crohn Disease genesis-sefh drug evaluation report

*Jenifer González Chávez, Rocío Asensi Diez, Rocío Tamayo Bermejo,
Emilio Jesús Alegre del Rey and Noemí Martínez López de Castro*

Brief communications

309 Causal analysis and impact of a systematic error detected about
consumption associated with trastuzumab

*Nuria Bujaldón Querejeta, Dolores Camacho Romera, José Antonio Pomares Pastor,
María Sánchez Garnes, Mauricio Martínez Ramírez
and Mercedes González Delgado*

Contents *(cont.)*

Volume 39. Number 5.
September-October 2015

Letters to the editor

- 314 Switching therapy from natalizumab to fingolimod: reduction of the washout time?
Julia Sánchez-Gundín, Amparo Flor García, Caridad Martí Gil and Lourdes Gómez Romero



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Patient safety: prescription of drugs that prolong the QT interval

Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT

María Jesús Hernández-Arroyo¹, Alfonso Díaz-Madero¹ and David Menacho-Miguel²

¹Pharmacy Department, Primary Care Management of Zamora, Zamora. ²Community Pharmacy, Salamanca. Spain.

Abstract

Objective: to determine the prescription of drugs with known risk to prolong the QT interval in a Healthcare Area, to provide information to those physicians responsible about the risk factors associated with its development, and to improve patient safety.

Methods: a descriptive cross-sectional observational study of prevalence. A total of 4,964 patients from a Healthcare Area treated in one month with drugs with known risk were included in the study. Risk drugs, interactions and predisposing factors were identified. Physicians were provided with the list of patients with drugs with known risk, recommendations, and a questionnaire to know more risk factors, utility and clinical attitude. A descriptive statistical analysis was conducted.

Results: of the total number of patients in the Area, 3.2% were treated with drugs with known risk. 64.0% were women, 57.5% were older than 65 years and 39.6% had drug interactions. The mean number of risk factors per patient was 1.78 (CI 95%: 1.74-1.81). Antidepressants (41.2%) and antibiotics (40.4%) were the most commonly prescribed drugs with known risk. 25.4% of the physicians returned the questionnaire and reported the clinical attitude in 1,073 patients: the drug with known risk was withdrawn in 289, the dose was reduced in 113, and an electrocardiogram was performed in 398. Physicians identified other risk factors: heart disease (17.9%) and hypo/hyperthyroidism (8.8%).

Conclusions: the detected prevalence of prescription of drugs that prolong the QT interval is relevant, considering that the patients also had other risk factors. Their identification can improve the quality of care and patient safety.

Resumen

Objetivo: conocer la prescripción de fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT en un área de salud, informar a los médicos responsables de los factores de riesgo asociados a su aparición y mejorar la seguridad del paciente.

Métodos: estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia. Se incluyeron 4.964 pacientes de un área de salud en tratamiento con fármacos con riesgo conocido en un mes. Se identificaron fármacos de riesgo, interacciones y factores predisponentes. Se proporcionó a cada médico los pacientes con fármacos con riesgo conocido, las recomendaciones y la encuesta para conocer más factores de riesgo, su utilidad y su actitud clínica. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Resultados: el 3,2% de los pacientes del área estaban tratados con fármacos con riesgo conocido. El 64,0% eran mujeres, 57,5% mayores de 65 años, y el 39,6% presentaban interacciones. El número medio de factores de riesgo por paciente fue 1,78. Los fármacos con riesgo conocido más frecuentes fueron antidepresivos (41,2%) y antibióticos (40,4%). El 25,4% de los médicos devolvió la encuesta informando de la actitud clínica en 1.073 pacientes: se retiró el fármaco con riesgo conocido en 289, se redujo la dosis en 113 y se realizó electrocardiograma en 398. Los médicos identificaron otros factores de riesgo: problema cardíaco (17,9%) e hiper/hipotiroidismo (8,8%).

Conclusiones: la prevalencia detectada en la prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT es relevante teniendo en cuenta que los pacientes tenían además otros factores de riesgo. Su identificación permite mejorar la calidad de la atención y la seguridad del paciente.

KEYWORDS

QT interval prolongation; Torsade de pointes; Drug interactions; Pharmaceutical intervention; Patient safety

PALABRAS CLAVE

Prolongación del intervalo QT; Torsade de pointes; Interacciones farmacológicas; Intervención farmacéutica; Seguridad en el paciente

Farm Hosp. 2015;39(5):227-239

Farm Hosp. 2015;39(5):227-239

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjharroyo@saludcastillayleon.es (María Jesús Hernández Arroyo).

Introduction

The drug-induced long QT syndrome was first described in 1964, when it was observed that quinidine could prolong the QT syndrome and cause severe arrhythmias¹. Though this adverse event was initially associated with antiarrhythmic drugs, there is a continuous increase in the list of drugs which are able to prolong it at therapeutic doses.

Even though measurement through electrocardiogram (ECG) won't determine accurately the arrhythmogenic risk of drugs, generally there is a qualitative relationship between the QT interval prolongation and the risk of *torsade de pointes* (TdP)². This is not a frequent adverse event, but the high incidence of associated sudden deaths assigns special importance to it when the medication is used in large populations, or there are safer alternative options^{3,4,5}. Currently, regulatory agencies demand the identification of this potential risk in any new medication before approval⁶, which doesn't rule out any post-marketing development², which in fact represents one of the most common causes of restriction of use and/or drug withdrawal from the market³. Recently, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) has published safety warnings about the risk of QT interval prolongation with medications such as citalopram, escitalopram, ondansetron and domperidone.

Even though it is true that long QT syndrome and TdP are caused primarily by certain drugs, there are many predisposing risk factors frequently existing in the same patient⁷. Some well-documented factors are: advanced age, female gender, electrolytic alterations (hypocalcemia, hypomagnesemia and hypokalemia), liver or renal dysfunction, previous history of cardiac disease (congestive heart failure, myocardial infarction, bradycardia, left ventricular hypertrophy, and recent cardioversion of atrial fibrillation), or simultaneous treatment with more than one drug which prolongs the QT interval or can inhibit its renal metabolism or elimination⁸⁻¹⁰. The pharmacological groups most frequently involved are antiarrhythmic, antihistaminic, antimicrobial, antiemetic, neuroleptic, and antidepressant drugs¹¹⁻¹³.

The objective of this study is to determine the prevalence of the prescription of drugs with risk of prolonging the QT interval within a Healthcare Area, and to inform those physicians responsible about the risk factors associated with TdP development, with the aim to improve patient safety.

Method

A cross-sectional and observational descriptive study of prevalence which included patients from a Healthcare Area, who were dispensed during December, 2013, through prescription by the National Health System (NHS) some drug with known risk (DKR) of prolonging the QT interval.

The selection of one single month intended to ensure the concomitance of treatments. Patients under 18-year-old were excluded. Data were obtained from the Pharmacy Information System Conclyia, which contains information about medicinal products dispensed with NHS prescriptions by the retail pharmacies in Castille and Leon.

In order to identify those medications which might prolong the QT interval, there was a review of the webpage by the Arizona Centre for Education and Research on Therapeutics (AzCERT); www.azcert.org. Medications were classified into 3 levels of risk (known, potential and conditional), based on the level of clinical evidence available¹⁴. The drugs selected were marketed in Spain and for out-of-hospital use.

To conduct the search of interactions with DKRs, there was a review of product specifications and the on-line LEXICOMP® platform (Lexi-interact). Pharmacodynamic interaction was defined as that treatment concomitant with other drugs with risk (known, potential or conditional) of prolonging the QT interval. Pharmacokinetic interaction was defined as that treatment concomitant with other drugs with strong inhibition of the enzyme involved in the DKR metabolism, or with other drugs which reduce its renal clearance.

The factors of risk which could boost the prolongation of QT interval and/or cause TdP were the following:

- Obtained from the Conclyia program: age ≥ 65 years, female gender, pharmacodynamic / pharmacokinetic interactions with the DKR, and/or dosing of citalopram or escitalopram superior to that recommended by the AEMPS for patients over 65-year-old (the only drugs for which it is possible to know if the dose of risk is exceeded, according to the presentation dispensed)^{15,16}.
- Obtained from clinical records: cardiac disease (congestive heart failure, myocardial infarction, bradycardia, left ventricular hypertrophy, and recent cardioversion of atrial fibrillation), renal impairment, liver failure, electrolytic alterations (hypocalcemia, hypomagnesemia and hypokalemia), and hyper/hypothyroidism.

In February, 2014, each physician was provided by the Department of Primary Care Pharmacy with information about factors which increase the likelihood of developing long QT syndrome and drug-induced TdP (Annex), as well as the list of patients in their workload on treatment with any DKR. This list included: Patient Identification Code (PIC), age, gender, DKR or drug with risk of prolonging the QT interval, and drugs that can modify its renal metabolism or elimination. Recommendations were also prepared in order to minimize risks, and a survey was designed with the following objectives: to obtain more complete information about risk factors in each patient, clinical attitude, and opinion regarding the utility of the information provided. It was requested that the survey should be returned to the Department of Pharmacy in an anonymous manner, both regarding the physician and the patient. On

the other hand, it was analyzed through the Concyliya program if, by April, 2014, the DKR had been withdrawn on those patients identified, or replaced by other drug for the same indication but without any proarrhythmic risk or, at least, with lower risk.

The statistical analysis of the study was conducted using the mean value, standard deviation (SD) and confidence interval (CI) of 95% for continuous variables, and percentages for categorical variables.

Outcomes

Twenty-two drugs marketed in Spain were identified with known risk of prolonging the QT interval, as well as thirty-five drugs which inhibited its hepatic metabolism or renal clearance (Table 1).

5,574 patients on treatment with at least one DKR were identified. For the study, patients under 18-year-old were excluded (610), and the treatments for 4,964 patients were analyzed; this represents a 3.2% of the total number of users over 18-year-old with a health insurance card for the Healthcare Area. Patient characteristics are shown in Table 2.

Within this population studied, 5,159 DKRs were recorded. Table 3 shows the 10 drugs more frequently prescribed with high risk of prolonging the QT interval.

The risk factor more frequently identified was female gender (64.0%); 57.3% of these female patients were over 65-year-old.

From the whole number of patients, 1,966 (39.6%) were on concomitant treatment with some drug that interacted with the DKR: 1,488 (30.0%) presented po-

Table 1. Drugs with known risk of prolonging the QT interval and pharmacokinetic interactions

Drug with known risk	Metabolism inhibitors	Renal clearance inhibitors
Amiodarone	Clarithromycin, gemfibrozil, itraconazole, nicardipine, telithromycin	
Anagrelide	Fluvoxamine	
Azithromycin		
Chloroquine	Bupropion, fluoxetine, paroxetine, terbinafine	
Chlorpromazine	Pipemidic acid, oral contraceptives, bupropion, ciprofloxacin, phenylpropanolamine, fluoxetine, fluvoxamine, methoxsalem, paroxetine, quinidine, rofecoxib, terbinafine, zafirlukast	
Citalopram	Fluconazole, fluvoxamine, gemfibrozil, modafinil, ticlopidine	
Clarithromycin	Itraconazole, nicardipine, telithromycin	
Disopyramide	Clarithromycin, itraconazole, nicardipine, telithromycin	
Domperidone	Clarithromycin, erythromycin, itraconazole, nicardipine	
Dronedarone	Clarithromycin, diltiazem, erythromycin, itraconazole, nicardipine, telithromycin, verapamil	
Erythromycin	Clarithromycin, itraconazole, nicardipine, telithromycin	
Escitalopram	Esomeprazole, Fluconazole, fluvoxamine, gemfibrozil, lansoprazol, modafinil, omeprazole, ticlopidine	
Flecainide	Amiodarone, bupropion, fluoxetine, paroxetine, quinine, terbinafine	
Haloperidol	Alprazolam, bupropion, clarithromycin, chlorpromazine, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazole, methoxsalem, norfloxacin, ofloxacin, paroxetine, sertraline.	
Methadone	Clarithromycin, erythromycin, fluconazole, fluvoxamine, itraconazole, nicardipine, paroxetine, sertraline, telithromycin, verapamil	
Moxifloxacin		
Ondansetron		
Pimozide	Ciprofloxacin, citalopram, clarithromycin, erythromycin, escitalopram, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazole, methoxsalem, norfloxacin, ofloxacin, paroxetine, sertraline.	
Procainamide	Amiodarone, bupropion, fluoxetine, metoprolol, ofloxacin, paroxetine, propanolol, terbinafine	Ranitidine, trimetoprim
Sotalol		
Sulpiride		
Terfenadine	Citalopram, clarithromycin, erythromycin, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazole, paroxetine, sertraline	

Table 2. Characteristics of the patient sample

Characteristics	N (%)	Mean	SD (CI of 95%)
Age (years)	-	65.5	18.6 (65.0-66.0)
Patients ≥ 65-year-old	2,852 (57.5)	-	-
Women	3,176 (64.0)	-	-
Medications/patient	-	5.0	3.0 (4.9-5.1)

Note: SD: Standard Deviation; CI: Confidence Interval.

Table 3. Most frequently prescribed drugs with known risk of QT interval prolongation

Risk drug	Patients N (%)
Azithromycin	1,376 (27.7)
Escitalopram	1,305 (26.3)
Citalopram	740 (14.9)
Moxifloxacin	325 (6.5)
Domperidone	257 (5.2)
Haloperidol	227 (4.6)
Clarithromycin	209 (4.2)
Amiodarone	207 (4.1)
Flecainide	199 (4.0)
Erythromycin	100 (2.0)

Table 4. Potential pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions with the known risk drugs

Drug	Type of interaction	Patients N (%)
Furosemide	Pharmacodynamic	420 (21.4)
Omeprazole	Pharmacokinetic	403 (20.5)
Hydrochlorothiazide	Pharmacodynamic	111 (5.6)
Mirtazapine	Pharmacodynamic	103 (5.2)
Venlafaxine	Pharmacodynamic	83 (4.2)
Levofloxacin	Pharmacodynamic	80 (4.1)
Esomeprazole	Pharmacokinetic	76 (3.9)
Trazodone	Pharmacodynamic	73 (3.7)
Escitalopram	Pharmacodynamic	70 (3.6)
Azithromycin	Pharmacodynamic	63 (3.2)

tential interactions with other drugs with the ability to prolong the QT interval, 261 (5.3%) presented interactions with drugs that inhibited the DKR's metabolism, and 217 (4.4%) presented both types of interaction. No interactions were detected with drugs that inhibit the renal elimination of the DKR. 2,597 interactions were detected, which represents a mean 1.32 (SD: 0.75; CI 95%: 1.29-1.35) per patient. Out of those 102 patients who presented 3 or more interactions, 76 (74.5%) were women and 86 (84.3%) were >65-year-old. It is important to highlight that potential interactions between two DKRs were detected in 138 patients. Those drugs which interacted more frequently with DKRs are shown in Table 4.

The mean number of risk factors detected per patient, without considering those reported by physicians (age ≥65 year-old, female gender, interactions and dosing) was 1.78 (SD: 1.18; CI 95%: 1.74-1.81). 568 (11.4%) patients had no associated risk factors; on the other hand, 1,249 (25.2%) presented 3 or more.

From those 2,045 patients on treatment with citalopram or escitalopram, 200 (9.8%) exceeded the maximum dose recommended by the AEMPS for patients over 65 years of age.

The information about patients on treatment with DKRs and factors which increase the risk of long QT syndrome was communicated to all Primary Care Physicians

in the Area (213); 54 (25.4%) out of these returned the completed survey, which allowed to obtain additional information about 1,073 (21.6%) patients (Table 5). 96.3% of physicians considered that receiving information and recommendations about patients in their workload was useful; 40.7% acknowledged that they did not assess any potential risk factors before prescription; and 96.3% considered it was useful to receive informa-

Table 5. Risk factors and clinical approach reported by physicians

	Patients N (%)
N	1,073
Risk factor	
Cardiac disease	192 (17.9)
Hyper/ hypothyroidism	94 (8.8)
Renal failure	24 (2.2)
Electrolytic alterations	16 (1.5)
Liver failure	8 (0.7)
Clinical approach	
QT interval measurement	398 (37.1)
Drug withdrawal	289 (26.9)
Dose reduction	113 (10.5)

Note: The same patient can present more than one risk factor.

tion about other risks associated with the use of medications in their patients. The analysis conducted in April revealed that DKRs had been withdrawn to 2,720 (54.8%) patients. For 220 patients, the medication was replaced by another with the same indication, but without risk or lower risk of prolonging the QT Interval (another antibiotic was prescribed to 139 patients, the neuropsychiatric treatment was modified for 65 patients, and antiemetic and antiarrhythmic treatment was modified for 9 and 7 patients, respectively). The pharmacological groups of DKRs more frequently withdrawn or replaced were: antibiotics (60.8%), antidepressants (22.8%), antiarrhythmic drugs (5.6%), antiemetics (5.5%) and neuroleptics (5.0%).

Discussion

It is widely known that some drugs have the ability to prolong the repolarization of ventricular activity potential, which has even led to the withdrawal of medications; but little is known about the frequency with which these are prescribed, alone or in combination with other drugs which can also have a proarrhythmic effect. This fact is even more important in women, advanced age patients, those with a past history of cardiac disease, electrolytic alterations, and renal or liver impairment.

In the present study, the frequency of prescription within one month in a Healthcare Area of drugs with high risk of prolonging the QT interval, both in an isolated way and in combination, has been analyzed. It was found that 3.2% of patients with healthcare insurance within the Area were receiving outpatient treatment with at least one of these drugs. Other authors have found a higher prevalence (10-20%), because the studied periods of time were over one year^{17,18}. 58% of patients were over 65-year-old, and the majority were women, the same as in other series of cases published¹⁷⁻¹⁹.

With the analysis conducted, it was intended to identify those patients who could benefit with a closer follow-up, and even with cardiac monitoring through an ECG.

The most frequent pharmacological groups of risk were antibiotics (40.4%) and antidepressants (41.2%); these results are similar to those from other studies in the community setting^{17,18}, with the difference that the macrolide most widely prescribed in this study was azithromycin, while the most prescribed ones in the others were clarithromycin and erythromycin. The reason for this is that azithromycin was not considered as a risk drug, because the Food and Drug Administration notified the warning after its publication^{20,21}. The fact that antibiotics are one of the most frequent groups of risk can be due to their seasonal profile of use, with higher use in months such as the one when the study was conducted, and specifically, azithromycin due to its convenient dosing (3 days of treatment). Regarding an-

tidpressants, the AEMPS has issued informative notes about risk with citalopram and escitalopram, depending on age and dose^{15,16}. In the present study, 200 patients on treatment with these drugs exceeded the maximum recommended dose. Antibiotics and antidepressants are pharmacological groups with high rates of prescription in Primary Care, which shows the importance of conducting an adequate risk-benefit assessment, before prescribing these medications in a risk population.

On the other hand, in the case that a patient is being treated with a DKR and requires the administration of another, the one that presents lower proarrhythmic risk and does not inhibit its renal metabolism or elimination should be selected. In a review of 229 published cases of TdP induced by non-antiarrhythmic drugs, it was found that 39% of cases were caused by the combination of more than one drug with the ability to prolong the QT interval, and 38% by the combination of a drug with the ability to prolong the QT interval and a drug that inhibited its metabolism¹¹. In our study, 39.6% of patients were receiving simultaneous treatment with other drugs with the ability to interact with the DKR, and this outcome was very superior to the ones described by other studies conducted in the United States, which found an incidence around 10%^{17,18}. The explanation could lie in the lack of computerized systems of prescription in our Healthcare Area, which could alert of potential interactions of this type.

The drugs most frequently involved in the interactions detected were diuretics (furosemide and hydrochlorothiazide). The AzCERT considers that both furosemide and hydrochlorothiazide will only represent a risk at high doses, interactions with other drugs, etc, but these are also drugs with a high prescription rate.

As mentioned earlier, the presence of predisposing factors is also essential for the development of severe arrhythmia. In our study, when only data obtained from the Concyliya program were considered, 1,249 patients who had 3 or more risk factors were identified, and a mean rate of almost 2 per patient. For this reason, it was considered necessary to collect more information, through a survey targeted at physicians, about the awareness of associated risk, the clinical approach followed after assessment (withdrawal of the drug, dose reduction, and/or performing an ECG), identification of other predisposing factors, and opinion about the utility of this type of information). From the 54 physicians who returned the survey, practically all considered that the information was useful, and approximately 40% acknowledged that they did not assess the potential risk factors in their daily clinical practice, before prescribing any DKR. We consider that it is easier for physicians to remember and associate the QT interval prolongation with drugs acting at a cardiovascular level. Thanks to these survey, additional information was obtained about 21.6% of the patients reported; the DKR was withdrawn to 289

of these patients, and 398 patients underwent an ECG for monitoring. Physicians valued positively the information provided, because they considered it highly useful, possibly due to the lack of time to search in bibliographic sources, and the lack of alert systems at the time of computerized prescription. A bias to be considered is that the level of acceptance by the rest of the physicians in the Area remains unknown; and maybe the professionals who answered were those more involved and committed with this type of actions conducted from the Department of Pharmacy.

It is worth highlighting that, according to the analysis subsequently conducted, the DKR was withdrawn to over half of the patients identified. However, it must be taken into account that many of the drugs withdrawn were antibiotics, with higher use in the month of the study, and with a limited time of use, something which also applies to antiemetics. Therefore, we cannot conclude that the outcomes obtained regarding the subsequent withdrawal of medication were only caused by our intervention. However, the information provided to physicians can be useful to prevent future prescriptions of these drugs to patients at risk, thus improving their safety.

Within the limitations of the study, there is the fact that patients could collect their medications from the retail pharmacy during the month analyzed, but not administer them completely (lack of therapeutic compliance), or take them simultaneously.

Another limitation is that only patients who received a NHS prescription during December, 2013 were analyzed, and the risk could not be assessed in patients in the private setting, those who did not collect their medications during the month of the study, or those who were impossible to identify because they received prescriptions by Specialized Care Physicians and/or manual prescriptions.

When conducting the analysis of interactions, medicinal plants, homeopathy, or food such as grapefruit juice were not considered. Any potential interactions with drugs obtained without prescription are also unknown. Besides, the low cooperation by physicians in returning the survey to the Department of Pharmacy has prevented us from obtaining the complete profile of risk factors, and assessing the frequency of development of adverse effects derived of the prescription of risk drugs. Therefore, it would be advisable to consider this in any future research, in order to learn about the scope and clinical relevance of these findings.

Regarding the external validity of results, we have not found many studies, and none in our country, with the same methodology and inclusion criteria, in order to establish any comparisons.

Summing up, we consider that there is a relevant prevalence detected in the Healthcare Area regarding the prescription of drugs which prolong the QT inter-

val, taking into account that patients also had other risk factors. The Primary Care Pharmacist, through the identification of patients and their risk factors, for their subsequent report to the physicians in charge, conducts a training activity which allows a closer follow-up of this type of prescriptions, improving the quality of care and patient safety.

Conflict of Interest

The authors state that there is no conflict of interest when preparing this manuscript.

Acknowledgements

To the Primary Care Physicians in the Healthcare Area who cooperated with this study, by returning the completed questionnaire.

Communication to Congress

A. Díaz Madero, MJ. Hernández Arroyo, D. Menacho Miguel. Intervention for a safe prescription of drugs that prolong the QT interval. XIX National Congress of the Spanish Society of Primary Care Pharmacists, October, 29th-31st. Mérida.

Annex. Recommendations to physicians for minimizing risks.

The long QT syndrome is an alteration of the electrical activity of the heart, characterized by a prolongation of the QT interval. It can be congenital, or caused by certain medications. It can appear as syncope, dizziness, polymorphic ventricular tachycardia called "*torsade de pointes*", which in some cases will trigger ventricular fibrillation, and could be associated with sudden cardiac death.

Astemizole, terfenadine, cisapride, etc., are drugs which have been withdrawn from the market due to their risk of prolonging the QT interval, and the Spanish Agency of Medications and Medical Devices has published many warning alerts regarding the QT interval prolongation with drugs such as citalopram, escitalopram, ondansetron and domperidone.

The incidence of drug-induced "*torsade de pointes*" is low; however, it could be increased by the prescription of drugs which prolong the QT interval in polymedicated patients, and in those who present certain underlying factors.

Factors that increase the likelihood of Long QT Syndrome and drug-induced "*torsade de pointes*":

- Age. The risk is higher for >65-year-old patients.
- Gender. Higher risk in women.

- Cardiac health problems: bradycardia (cardiac rates < 60 bpm), recent cardioversion of atrial fibrillation, particularly with antiarrhythmic drugs, congestive heart failure, myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, sub-clinical long QT syndrome.
- Hyper/hypothyroidism.
- Renal or hepatic failure.
- Hypocalcemia. Serum calcium < 8.6 mg/dl.
- Hypomagnesemia. Serum magnesium < 1.5 mg/dl.
- Hypokalemia. Serum potassium < 3.5 mg/dl.
- Combination of drugs that prolong the QT interval and/or administration at high doses.
- Concomitant administration of drugs that prolong the QT interval with an inhibitor of its hepatic metabolism or renal elimination.

Drugs with known risk or higher evidence of QT interval prolongation:

Amiodarone, Anagrelide, Azithromycin, Chloroquine, Chlorpromazine, Citalopram, Clarithromycin, Disopyramide, Domperidone, Dronedarone, Erythromycin, Escitalopram, Flecainide, Haloperidol, Methadone, Moxifloxacin, Ondansetron, Pimozide, Procainamide, Sotalol, Sulpiride, Terfenadine.

For a safe prescription of those drugs that prolong the QT interval, IT IS RECOMMENDED:

- To assess the potential risk factors which can be present (bradycardia, electrolytic alterations, cardiac or endocrinological disease, etc), because prescription could be contraindicated, or the risk could be higher than the benefit.
- To confirm if it will be used in combination with other drugs that prolong the QT interval and the risk of causing "Torsade de Pointes".
- Not exceeding the recommended dose.
- To conduct a QT interval measurement in the electrocardiogram before administering the medication with the ability to prolong the QT interval, and avoid its prescription in patients with a slightly prolonged QT interval.

Bibliography

1. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30:17-26.
2. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
3. INFAC. Medicamentos e intervalo QT; 2013 [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf
4. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:16-23.
5. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: does ethnicity of the thorough QT study population matter? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:347-58.
6. Food and Drug Administration. International conference harmonization guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; 2005 [consultado 29 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>.
7. Kunkler K. Acquired long QT syndrome: risk assessment, prudent prescribing and monitoring, and patient education. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14:382-9.
8. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal*. 2012;2012:212178.
9. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibling WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:934-47.
10. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:361-90.
11. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:415-27.
12. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1216-31.
13. Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos?. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 18. pii: S0025-7753(14)00120-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.027>. [Epub ahead of print].
14. Web de Arizona Center for Education and Research on Therapeutics [consultado 17 Dic 2013]. Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 19/2011. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 23/2011. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm.
17. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114:135-41.
18. Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:361-8.
19. Baptista R, Silva S, Dias P, Monteiro P, Feio J, Providência LA. In-hospital prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of more than 100,000 patients. *Int J Cardiol*. 2011;147:165-6.
20. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms; 2013 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.
21. Food and Drug Administration. FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death; 2012 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>.

Introducción

El síndrome de QT largo inducido por fármacos fue descrito por primera vez en el año 1964, al observarse que la quinidina podía prolongar el intervalo QT e inducir arritmias graves¹. A pesar de que inicialmente este efecto adverso se relacionó con fármacos antiarrítmicos, la lista de fármacos que a dosis terapéuticas son capaces de prolongarlo, está en continuo crecimiento.

Aunque la medición mediante electrocardiograma (ECG) no determina con exactitud el riesgo arritmogénico de los medicamentos, en general, existe una relación cualitativa entre prolongación del intervalo QT y riesgo de torsade de pointes (TdP)². Su aparición como evento adverso no es muy frecuente, pero la elevada incidencia de muerte súbita asociada, hace que cobre especial importancia cuando el medicamento se consume en grandes poblaciones o existen alternativas más seguras^{3,4,5}. Actualmente, las agencias reguladoras exigen la identificación de este posible riesgo en los nuevos medicamentos antes de su aprobación⁶, lo cual no excluye su aparición post-comercialización², que de hecho constituye una de las causas más comunes de restricción de uso y/o retirada de fármacos del mercado³. Recientemente, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado alertas de seguridad de riesgo de prolongación del intervalo QT con medicamentos como citalopram, escitalopram, ondansetrón y domperidona.

Si bien es cierto que la aparición de síndrome de QT largo y TdP es provocada principalmente por determinados fármacos, existen numerosos factores de riesgo predisponentes que con frecuencia coexisten en el mismo paciente⁷. Algunos de los factores bien documentados son: edad avanzada, sexo femenino, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia), disfunción hepática o renal, antecedentes de enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda y cardioversión reciente de fibrilación auricular) o tratamiento simultáneo con más de un fármaco que prolonga el intervalo QT o que pueden inhibir su metabolismo o eliminación renal⁸⁻¹⁰. Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados son los antiarrítmicos, antihistamínicos, antimicrobianos, antieméticos, neurolepticos y antidepresivos¹¹⁻¹³.

El objetivo del estudio es conocer la prevalencia de la prescripción de fármacos con riesgo de prolongar el intervalo QT en un Área de Salud e informar a los médicos responsables de los factores de riesgo asociados a la aparición de TdP, con el fin de mejorar la seguridad en el paciente.

Método

Estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia que incluyó a pacientes de un Área de Sa-

lud, a los que se les dispensó, con receta del Sistema Nacional de Salud (SNS), algún fármaco con riesgo conocido (FRC) de prolongación del intervalo QT durante el mes de diciembre de 2013. La selección de un único mes pretende asegurar la concomitancia de los tratamientos. Se excluyeron pacientes menores de 18 años. Los datos fueron obtenidos del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico Concyliya, que contiene información sobre especialidades farmacéuticas dispensadas con receta del SNS por las oficinas de farmacia de Castilla y León.

Para identificar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, se revisó la página web del Centro de Arizona para la Educación e Investigación en Terapéutica (AzCERT); www.azcert.org. Los medicamentos fueron agrupados en 3 niveles de riesgo (conocido, posible y condicional) en función del grado de evidencia clínica disponible¹⁴. Se seleccionaron fármacos comercializados en España y que no fueran de uso hospitalario.

Para la búsqueda de interacciones con FRC, se revisaron las fichas técnicas y la plataforma online LEXICOMP® (Lexi-interact). Se consideró interacción farmacodinámica al tratamiento concomitante con otros fármacos con riesgo (conocido, posible o condicional) de prolongar el intervalo QT. Se consideró interacción farmacocinética al tratamiento concomitante con otros fármacos inhibidores fuertes del enzima implicado en el metabolismo del FRC o con otros que disminuyen su aclaramiento renal.

Los factores considerados de riesgo que podrían potenciar la prolongación del intervalo QT y/o producir TdP, fueron los siguientes:

- Obtenidos del programa Concyliya: edad ≥ 65 años, sexo femenino, interacciones farmacodinámicas/farmacocinéticas con el FRC, y/o dosis de citalopram o escitalopram superior a la recomendada por la AEMPS en mayores de 65 años (únicos fármacos en los que es posible conocer si se supera la dosis de riesgo, según la presentación dispensada)^{15,16}.
- Obtenidos de la historia clínica: problema cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda y cardioversión reciente de fibrilación auricular), insuficiencia renal, insuficiencia hepática, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia) e hiper/hipotiroidismo.

Desde el Servicio de Farmacia de Atención Primaria se proporcionó a cada médico, en febrero de 2014, información sobre factores que aumentan la posibilidad de aparición de síndrome de QT largo y TdP inducida por medicamentos (Anexo), así como la relación de pacientes de su cupo en tratamiento con algún FRC. En esa relación se incluyeron: código de identificación de paciente (CIP), edad, sexo, FRC o con riesgo de prolongar el intervalo QT y fármacos que pueden modificar su metabolismo o eliminación renal. También se elabora-

ron recomendaciones para minimizar riesgos y se diseñó una encuesta con los siguientes objetivos: obtener información más completa sobre factores de riesgo en cada paciente, actitud clínica y opinión en cuanto a utilidad de la información facilitada. Se solicitó que la encuesta se devolviera al Servicio de Farmacia de forma anónima tanto en relación al médico como al paciente. Por otro lado, se analizó a través del programa Concylla si en el mes de abril de 2014, se había eliminado o sustituido el FRC, en los pacientes identificados, por otro para la misma indicación pero sin riesgo proarrítmico o al menos, con menos riesgo.

El análisis estadístico del estudio se realizó utilizando la media, la desviación estándar (DE) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables continuas y los porcentajes para las categóricas.

Resultados

Se identificaron 22 fármacos comercializados en España con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT, así como 35 fármacos que inhibían su metabolismo hepático o aclaramiento renal (Tabla 1).

Se identificaron 5.574 pacientes en tratamiento con al menos un FRC. Para el estudio se excluyeron los menores de 18 años (610), analizando los tratamientos de 4.964 pacientes, lo que supone el 3,2% sobre el total de usuarios mayores de 18 años, con tarjeta sanitaria del Área de Salud. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 2.

En la población estudiada se registraron 5.159 FRC. En la Tabla 3 se muestran los 10 fármacos más frecuentemente prescritos con alto riesgo de prolongar el intervalo QT.

Tabla 1. Fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT e interacciones farmacocinéticas

Fármaco de riesgo conocido	Inhiben metabolismo	Inhiben Clr
Amiodarona	Claritromicina, gemfibrocilo, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Anagrelida	Fluoxamina	
Azitromicina		
Cloroquina	Bupropion, fluoxetina, paroxetina, terbinafina	
Clorpromazina	Ac. pipemídico, anticonceptivos orales, bupropion, ciprofloxacino, fenilpropanolamina, fluoxetina, fluoxamina, metoxaleno, paroxetina, quinidina, rofecoxib, terbinafina, zafirlukast	
Citalopram	Fluconazol, fluoxamina, gemfibrozilo, modafinilo, ticlopidina	
Claritromicina	Itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Disopiramida	Claritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Domperidona	Claritromicina, eritromicina, itraconazol, nicardipino	
Dronedarona	Claritromicina, diltiazem, eritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina, verapamilo	
Eritromicina	Claritromicina, itraconazol, nicardipino, telitromicina	
Escitalopram	Esomeprazol, fluconazol, fluoxamina, gemfibrozilo, lansoprazol, modafinilo, omeprazol, ticlopidina	
Flecainida	Amiodarona, bupropion, fluoxetina, paroxetina, quinina, terbinafina	
Haloperidol	Alprazolam, bupropion, claritromicina, clorpromazina, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, metoxaleno, norfloxacino, ofloxacino, paroxetina, sertralina	
Metadona	Claritromicina, eritromicina, fluconazol, fluoxamina, itraconazol, nicardipino, paroxetina, sertralina, telitromicina, verapamilo	
Moxifloxacino		
Ondansetron		
Pimozida	Ciprofloxacino, citalopram, claritromicina, eritromicina, escitalopram, fluconazol, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, metoxaleno, norfloxacino, ofloxacino, paroxetina, sertralina.	
Procainamida	Amiodarona, bupropion, fluoxetina, metoprolol, ofloxacino, paroxetina, propanolol, terbinafina	Ranitidina, trimetoprim
Sotalol		
Sulpirida		
Terfenadina	Citalopram, claritromicina, eritromicina, fluoxetina, fluoxamina, itraconazol, paroxetina, sertralina	

Nota: Clr: aclaramiento renal.

Tabla 2. Características de la muestra de pacientes

Características	N (%)	Media	DE (IC del 95%)
Edad (años)	-	65,5	18,6 (65,0-66,0)
Pacientes ≥ 65 años	2.852 (57,5)	-	-
Mujeres	3.176 (64,0)	-	-
Medicamentos/paciente	-	5,0	3,0 (4,9-5,1)

Nota: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Fármacos con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT prescritos con mayor frecuencia

Fármaco de riesgo	Pacientes N (%)
Azitromicina	1.376 (27,7)
Escitalopram	1.305 (26,3)
Citalopram	740 (14,9)
Moxifloxacino	325 (6,5)
Domperidona	257 (5,2)
Haloperidol	227 (4,6)
Claritromicina	209 (4,2)
Amiodarona	207 (4,1)
Flecainida	199 (4,0)
Eritromicina	100 (2,0)

Tabla 4. Potenciales interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con los fármacos de riesgo conocido

Fármaco	Tipo de interacción	Pacientes N (%)
Furosemida	Farmacodinámica	420 (21,4)
Omeprazol	Farmacocinética	403 (20,5)
Hidroclorotiazida	Farmacodinámica	111 (5,6)
Mirtazapina	Farmacodinámica	103 (5,2)
Venlafaxina	Farmacodinámica	83 (4,2)
Levofloxacino	Farmacodinámica	80 (4,1)
Esomeprazol	Farmacocinética	76 (3,9)
Trazodona	Farmacodinámica	73 (3,7)
Escitalopram	Farmacodinámica	70 (3,6)
Azitromicina	Farmacodinámica	63 (3,2)

El factor de riesgo más frecuentemente identificado fue sexo femenino (64,0%); el 57,3% de ellas eran mayores de 65 años.

Del total de pacientes, 1.966 (39,6%) estaban en tratamiento concomitante con algún fármaco que interactuaba con el FRC: 1.488 (30,0%) presentaban potenciales interacciones con otros fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT, 261 (5,3%) presentaban interacciones con fármacos que inhibían el metabolismo del FRC y 217 (4,4%) presentaban ambos tipos de interacción. No se detectaron interacciones con fármacos que inhiben la eliminación renal del FRC. Se detectaron 2.597 interacciones, lo que supone una media de 1,32 (DE: 0,75; IC 95%: 1,29-1,35) por paciente. De los 102 pacientes que presentaron 3 o más interacciones, 76 (74,5%) fueron mujeres y 86 (84,3%) mayores de 65 años. Es importante destacar que en 138 pacientes se observaron potenciales interacciones entre dos FRC. Los fármacos que interactuaron con más frecuencia con los FRC se muestran en la Tabla 4.

El número medio de factores de riesgo detectados por paciente, sin considerar los reportados por los médicos (edad ≥65 años, sexo femenino, interacciones y dosis), fue 1,78 (DE: 1,18; IC 95%: 1,74-1,81). 568 (11,4%) pacientes no tenían factores de riesgo asociados, por el contrario, 1.249 (25,2%) tenían 3 o más.

De los 2.045 pacientes en tratamiento con citalopram o escitalopram, 200 (9,8%) superaban la dosis máxima recomendada por la AEMPS en mayores de 65 años.

La información sobre pacientes en tratamiento con FRC y factores que aumentan el riesgo de síndrome QT largo se comunicó al total de médicos de Atención Primaria del Área (213), de los cuales, 54 (25,4%) devolvieron la encuesta cumplimentada, lo que permitió obtener información adicional de 1.073 (21,6%) de los pacientes (Tabla 5). El 96,3% consideró útil haber recibido información y recomendaciones sobre los pacientes de su cupo; el 40,7% reconoció no valorar los posibles facto-

Tabla 5. Factores de riesgo y actitud clínica reportada por los facultativos

	Pacientes N (%)
N	1.073
Factores de riesgo	
Problema cardíaco	192 (17,9)
Hiper/hipotiroidismo	94 (8,8)
Insuficiencia renal	24 (2,2)
Alteraciones electrolíticas	16 (1,5)
Insuficiencia hepática	8 (0,7)
Actitud clínica	
Medición del intervalo QT	398 (37,1)
Retirada del fármaco	289 (26,9)
Reducción de dosis	113 (10,5)

Nota: Un mismo paciente puede presentar varios factores de riesgo.

res de riesgo antes de la prescripción; y el 96,3% consideró de utilidad recibir información sobre otros riesgos asociados al uso de los medicamentos en sus pacientes. El análisis realizado en el mes de abril, reveló que a 2.720 (54,8%) pacientes se les había retirado los FRC. En 220 de ellos, se sustituyó por otro con la misma indicación, pero sin riesgo o con menor riesgo de prolongar el intervalo QT (en 139 pacientes se prescribió otro antibiótico, en 65 se modificó su tratamiento neuropsiquiátrico, a 9 su tratamiento antiemético y a 7 el antiarrítmico). Los grupos farmacológicos de los FRC retirados con mayor frecuencia o sustituidos fueron: antibióticos (60,8%), antidepresivos (22,8%), antiarrítmicos (5,6%), antieméticos (5,5%) y neurolépticos (5,0%).

Discusión

Es ampliamente conocida la capacidad de ciertos fármacos de prolongar la repolarización del potencial de acción ventricular, que incluso ha motivado la retirada de medicamentos, pero poco se sabe de la frecuencia con la que son prescritos solos o en combinación con otros fármacos que también pueden tener un efecto proarrítmico. Este hecho es aún más importante en mujeres, pacientes de edad avanzada, antecedentes de enfermedad cardíaca, alteraciones electrolíticas e insuficiencia renal o hepática.

En el presente estudio, se ha analizado la frecuencia de prescripción en un mes, tanto de forma aislada como asociada, de fármacos con alto riesgo de prolongar el intervalo QT en un Área de Salud, encontrando que el 3,2% de los pacientes asegurados del Área, estaban en tratamiento extrahospitalario con al menos uno de estos fármacos. Otros autores han encontrado mayor prevalencia (10-20%), debido a que los periodos de estudio fueron superiores a un año^{17,18}. El 58% de los pacientes fueron mayores de 65 años y al igual que en otras series de casos publicadas, la mayoría fueron mujeres¹⁷⁻¹⁹.

Con el análisis realizado se trató de identificar a los pacientes que se podrían beneficiar de un seguimiento más estrecho e incluso de monitorización cardíaca a través de la realización de un ECG.

Los grupos farmacológicos de riesgo más frecuentes fueron antibióticos (40,4%) y antidepresivos (41,2%), resultados similares a los de otros estudios de ámbito extrahospitalario^{17,18}, con la diferencia de que el macrólido más prescrito en este estudio fue azitromicina y en los otros claritromicina y eritromicina. Esto es debido a que no consideraron azitromicina como fármaco de riesgo, dado que la Food and Drug Administration notificó la alerta con posterioridad a su publicación^{20,21}. Que los antibióticos sean uno de los grupos de riesgo más frecuentes puede deberse a su perfil estacionario de consumo, con mayor utilización en meses como el del estudio y, en concreto, azitromicina por su cómoda posología (3 días de tratamiento). En cuanto a los antidepresivos, la AEMPS

ha emitido notas informativas de riesgo con citalopram y escitalopram dependiente de la edad y dosis^{15,16}. En el presente estudio, 200 pacientes en tratamiento con estos fármacos superaban la dosis máxima recomendada. Antibióticos y antidepresivos son grupos farmacológicos con altas tasas de prescripción en Atención Primaria, lo que demuestra la importancia de que se realice una adecuada valoración del balance beneficio/riesgo, antes de prescribir estos medicamentos en población de riesgo.

Por otro lado, en el caso de que un paciente esté siendo tratado con un FRC y requiera la administración de otro, se debería seleccionar el que presente menor riesgo proarrítmico y no inhiba su metabolismo o eliminación renal. En una revisión de 229 casos publicados de TdP inducida por fármacos no antiarrítmicos, hallaron que el 39% de los casos se produjeron por la combinación de más de un fármaco con capacidad de prolongar el intervalo QT, y el 38% por la combinación de un fármaco con capacidad de prolongar el intervalo QT y un fármaco que inhibía su metabolismo¹¹. En nuestro estudio, el 39,6% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento simultáneo con otros fármacos con capacidad de interactuar con el FRC, resultado muy superior a los descritos por otros estudios realizados en Estados Unidos, que encontraron una incidencia en torno al 10%^{17,18}. La explicación podría estar en la falta de sistemas informatizados de prescripción, en nuestro Área de Salud, que alerten de potenciales interacciones de este tipo.

Los fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones detectadas fueron los diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida). El AzCERT considera que tanto furosemida como hidroclorotiazida sólo suponen riesgo a altas dosis, interacciones con otros fármacos, etc., pero también son fármacos con altas tasas de prescripción.

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de factores predisponentes es fundamental en la aparición de arritmia grave. En nuestro estudio, cuando se consideraron sólo los que se obtuvieron del programa Conclyia, se identificaron 1.249 pacientes que tenían 3 o más factores de riesgo y una media de casi 2 por paciente. Por este motivo, se consideró necesario recabar más información, mediante encuesta dirigida a los médicos, sobre el conocimiento de los riesgos asociados, actitud clínica tomada tras su evaluación (retirada del fármaco, disminución de dosis y/o realización de ECG), identificación de otros factores predisponentes y opinión sobre la utilidad de este tipo de información. De los 54 médicos que devolvieron la encuesta, prácticamente todos consideraron útil la información y aproximadamente un 40%, reconocieron no valorar en la práctica clínica habitual los posibles factores de riesgo antes de prescribir algún FRC. Consideramos que para los médicos es más fácil recordar y relacionar la prolongación del intervalo QT con fármacos que actúan a nivel cardiovascular. Gracias a la encuesta se obtuvo información adicional del 21,6% de los pacientes comunicados; a 289 de ellos, se les retiró el FRC y a 398,

se les realizó ECG de control. Los médicos valoraron positivamente la información facilitada al considerarla de gran utilidad, posiblemente debido a la escasez de tiempo para consultar fuentes bibliográficas y ausencia de sistemas de alerta en el momento de la prescripción informatizada. Un sesgo a considerar es que se desconoce el grado de aceptación por el resto de médicos del Área y que quizá los profesionales que contestaron, fueron los más implicados y comprometidos con este tipo de actuaciones realizadas desde el Servicio de Farmacia.

Cabe destacar que, según el análisis realizado posteriormente, en algo más de la mitad de los pacientes identificados se retiró el FRC. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos de los fármacos retirados fueron antibióticos, con mayor consumo en el mes de estudio y con un tiempo de utilización limitado, algo que también ocurre con los antieméticos. Por ello, no podemos concluir que los resultados obtenidos, en relación a la retirada posterior de medicación, se deban únicamente a nuestra intervención. No obstante, la información facilitada a los médicos puede ser de utilidad para evitar futuras prescripciones de estos fármacos en pacientes de riesgo, mejorando su seguridad.

Dentro de las limitaciones del estudio está el hecho de que los pacientes pudieron retirar los medicamentos de la oficina de farmacia durante el mes analizado, pero no haber sido administrados en su totalidad (incumplimiento terapéutico) o tomados simultáneamente.

Otra limitación es que sólo se identificaron pacientes a los que se les prescribió en receta del SNS en diciembre de 2013, no pudiendo valorar el riesgo en pacientes del ámbito privado, en los que no retiraron sus medicamentos en el mes de estudio o en los que fue imposible su identificación por ser recetas de médicos de Atención Especializada y/o prescripción manual.

Al realizar el análisis de interacciones, no se han considerado plantas medicinales, homeopatía o alimentos como el zumo de pomelo, etc. También se desconocen las posibles interacciones con fármacos obtenidos sin receta. Además, la escasa colaboración de los facultativos en la devolución de la encuesta al Servicio de Farmacia, ha impedido obtener el perfil completo de factores de riesgo y evaluar la frecuencia de aparición de efectos adversos, derivados de la prescripción de fármacos de riesgo. Por ello, sería recomendable que se considerase en futuras investigaciones para conocer el alcance y relevancia clínica de estos hallazgos.

En cuanto a la validez externa de los resultados, han sido pocos los estudios encontrados, e inexistentes en nuestro país, con misma metodología y criterios de inclusión para poder establecer comparaciones.

Para concluir, consideramos que la prevalencia detectada, en el Área de Salud, en la prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT, es relevante teniendo en cuenta que los pacientes tenían además otros factores de riesgo. El farmacéutico de Atención Primaria, a tra-

vés de la identificación de pacientes y sus factores de riesgo, para su posterior comunicación a los médicos responsables, lleva a cabo una actividad de formación que permite un seguimiento más estrecho de este tipo de prescripciones, mejorando la calidad de la atención y seguridad en el paciente.

Conflicto de intereses

Los autores expresamos que no hay conflicto de intereses al redactar el manuscrito.

Agradecimientos

A los médicos de Atención Primaria del Área de Salud que colaboraron con este estudio devolviendo la encuesta cumplimentada.

Comunicación a Congreso

Díaz Madero, MJ. Hernández Arroyo, D. Menacho Miguel. Intervención para una prescripción segura de fármacos que prolongan el intervalo QT. XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, 29-31 Octubre. Mérida

Anexo. Recomendaciones a los médicos para minimizar riesgos

El síndrome de QT largo es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por una prolongación del intervalo QT. El origen puede ser hereditario o puede estar ocasionado por ciertos medicamentos. Se puede presentar como síncope, mareos, taquicardia ventricular polimórfica denominada "*torsión de puntas*", que en algunos casos desencadena una fibrilación ventricular y pudiera asociarse a muerte súbita cardíaca.

Astemizol, terfenadina, cisaprida, etc., son fármacos que han sido retirados por riesgo de prolongación del intervalo QT y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha publicado varias alertas de seguridad en relación a prolongación del intervalo QT con fármacos como citalopram, escitalopram, ondansetron y domperidona.

La incidencia de "*torsión de puntas*" inducida por fármacos es baja, sin embargo puede verse incrementada al prescribir fármacos que prolongan el intervalo QT, en pacientes polimedificados y en los que concurren determinados factores predisponentes.

Factores que aumentan la posibilidad de síndrome de QT largo y torsión de puntas inducida por medicamentos:

- Edad. El riesgo aumenta en mayores de 65 años.
- Sexo. Mayor riesgo en mujeres.

- Problemas de salud cardiacos: bradicardia (frecuencias cardiacas < 60 lpm), cardioversión reciente de fibrilación auricular especialmente con antiarrítmicos, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, síndrome QT largo subclínico.
- Hiper/hipotiroidismo.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Hipocalcemia. Calcio sérico < 8,6 mg/dl.
- Hipomagnesemia. Magnesio sérico < 1,5 mg/dl.
- Hipopotasemia. Potasio sérico < 3,5 mg/dl.
- Asociación de fármacos que prolongan el intervalo QT y/o administración de dosis altas.
- Administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT con un inhibidor de su metabolismo hepático o eliminación renal.

Fármacos con riesgo conocido o mayor evidencia de prolongación del intervalo QT:

Amiodarona, Anagrelida, Azitromicina, Cloroquina, Clorpromazina, Citalopram, Claritromicina, Disopirami- da, Domperidona, Dronedrona, Eritromicina, Escitalopram, Flecaína, Haloperidol, Metadona, Moxifloxa- cino, Ondansetron, Pimozida, Procainamida, Sotalol, Sulpirida, Terfenadina.

Para una prescripción segura de los medicamentos que prolongan el intervalo QT, SE RECOMIENDA:

- Valorar los posibles factores de riesgo que pueden estar presentes (bradicardia, alteraciones electrolíticas, patologías cardiacas, endocrinas, etc.), porque podría estar contraindicada la prescripción o ser mayor el riesgo que el beneficio.
- Comprobar si se va a utilizar en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o que inhiben su metabolismo, porque se potencia la capacidad de prolongar el intervalo QT y el riesgo de producir *Torsión de Puntas*.
- No sobrepasar la dosis recomendada.
- Realizar una medición del intervalo QT en el electrocardiograma previa a la administración del medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT y evitar su prescripción en pacientes con un intervalo QT ligeramente prolongado.

Bibliografía

1. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30:17-26.
2. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
3. INFAC. Medicamentos e intervalo QT; 2013 [consultado 7 Abr 2014]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf
4. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:16-23.
5. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: does ethnicity of the thorough QT study population matter? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:347-58.
6. Food and Drug Administration. International conference harmonization guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; 2005 [consultado 29 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>.
7. Kunkler K. Acquired long QT syndrome: risk assessment, prudent prescribing and monitoring, and patient education. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14:382-9.
8. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal*. 2012;2012:212178.
9. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:934-47.
10. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:361-90.
11. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:415-27.
12. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1216-31.
13. Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos?. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 18. pii: S0025-7753(14)00120-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.027>. [Epub ahead of print].
14. Web de Arizona Center for Education and Research on Therapeutics [consultado 17 Dic 2013]. Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 19/2011. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 23/2011. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma; 2011 [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm.
17. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114:135-41.
18. Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:361-8.
19. Baptista R, Silva S, Dias P, Monteiro P, Feio J, Providência LA. In-hospital prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of more than 100,000 patients. *Int J Cardiol*. 2011;147:165-6.
20. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms; 2013 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.
21. Food and Drug Administration. FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death; 2012 [consultado 5 May 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Development of integrated support software for clinical nutrition

Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica

Pedro Siquier Homar¹, Manel Pinteño Blanco¹, Miguel Ángel Calleja Hernández², Francisco Fernández Cortés¹ and Jesús Martínez Sotelo¹

¹Department of Pharmacy, Hospital Comarcal de Inca, Balearic Islands. ²Department of Pharmacy, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. Spain

Abstract

Objectives: to develop an integrated computer software application for specialized nutritional support, integrated in the electronic clinical record, which detects automatically and early those undernourished patients or at risk of developing undernourishment, determining points of opportunity for improvement and evaluation of the results.

Methods: the quality standards published by the Nutrition Work Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the recommendations by the Pharmacy Group of the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE) have been taken into account. According to these quality standards, the nutritional support has to include the following healthcare stages or sub-processes: nutritional screening, nutritional assessment, plan for nutritional care, prescription, preparation and administration.

Results: this software allows to conduct, in an automated way, a specific nutritional assessment for those patients with nutritional risk, implementing, if necessary, a nutritional treatment plan, conducting follow-up and traceability of outcomes derived from the implementation of improvement actions, and quantifying to what extent our practice is close to the established standard.

Conclusions: this software allows to standardize the specialized nutritional support from a multidisciplinary point of view, introducing the concept of quality control per processes, and including patient as the main customer.

KEYWORDS

Computer system; Decision support; Nutritional assessment; Healthcare quality; Clinical nutrition

Farm Hosp. 2015;39(5):240-268

Resumen

Objetivos: desarrollar una aplicación informática integral en el soporte nutricional especializado, e integrado en la historia clínica electrónica, que detecte de forma automatizada y precoz a los pacientes desnutridos o en riesgo de desarrollar desnutrición, determinando puntos de oportunidad de mejora y evaluación de resultados.

Métodos: se han tenido en cuenta los estándares de calidad publicados por el grupo de trabajo de nutrición de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y las recomendaciones del grupo de farmacia de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). De acuerdo con dichos estándares de calidad, las etapas o subprocesos asistenciales que debe contemplar el soporte nutricional son: cribado nutricional, valoración nutricional, plan de cuidados nutricionales, formulación, elaboración y administración.

Resultados: la aplicación permite, de forma automatizada, realizar una valoración nutricional específica a los pacientes con riesgo nutricional, instaurando, si fuese preciso, un plan de tratamiento nutricional y realizando el seguimiento y trazabilidad de los resultados derivados de la implantación de acciones de mejora y, cuantificando en qué medida nuestra práctica se aproxima a la establecida como estándar.

Conclusiones: la aplicación permite estandarizar el soporte nutricional especializado desde un punto multidisciplinar, introduciendo el concepto de control de calidad por procesos y al paciente como cliente principal.

PALABRAS CLAVE

Sistema informático; Soporte de decisión; Valoración nutricional; Calidad asistencial; Nutrición clínica

Farm Hosp. 2015;39(5):240-268

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.siquier@hcin.es (Pedro Javier Siquier Homar).

Introduction

Malnutrition in the hospitalized patient is the result of the complex interaction between disease, diet and nutrition. It is important to understand the difference between malnutrition caused by undernourishment (uncomplicated starvation) or overnutrition (obesity), and malnutrition associated with a disease, because treatment success in the latter will require both nutritional and medical or surgical interventions, given that nutritional interventions alone cannot solve the metabolic anomalies associated with the disease or the injury¹.

Malnutrition is associated with multiple factors. On one hand, the disease itself might lead to an inadequate intake of nutrients due to anorexia, difficulty to swallow, chewing problems, dysphagia, mucositis, or lack of autonomy for eating. This can also make digestion and food absorption difficult, and can even increase nutritional requirements, either due to metabolic stress or due to a higher or lower level of loss of nutrients. On the other hand, certain diagnostic or therapeutic procedures can also contribute to the development of undernourishment, either because fasting is indicated in order to conduct some explorations, because the patient is in the post-surgical period, or because digestive rest has been indicated as part of the treatment for specific physiopathological situations (pancreatitis, etc.)²⁻¹¹.

A 23% of patients hospitalized in Spain are at risk of undernourishment; and this shows that undernourishment represents a safety problem for hospitalized patients, because it has impact on the complications of the disease which was the primary cause for hospitalization and those associated, it increases the risk of infections, it weakens the ability of responding to treatment, and reduces the level of immune response. All this will translate into an increase in costs and hospital stay. In Spain, this represents a mean 4-day increase in hospital stay, an increase of 1,409 € per patient, in those patients who were admitted with risk of suffering undernourishment, and of 6.000 € in those patients who suffered undernourishment during their hospital stay, compared with those who did not present undernourishment at any time¹².

Specialized nutritional support is a high-complexity process which offers multiple opportunities for medication errors within its different stages: prescription, formulation, preparation, administration, or treatment monitoring¹³. Previous studies have estimated the percentage of problems associated with clinical nutrition between 30% and 60%¹⁴.

Parenteral Nutrition (PN) is included in the classification of high-risk medications, because it presents a high likelihood of causing severe damage to patients in case of inadequate use¹⁵. The United States Pharmacopeia (USP) has registered over 2,500 mistakes associated with PN within a 5-year period. More recently, 9 cases of

deaths associated with the administration of PN contaminated by *Serratia marcescens* have been published¹⁶. Enteral Nutrition (EN) is not exempt from its own complications (mechanical, infectious, gastrointestinal and metabolic), and mistakes that affect patient safety. The USP and the ISMP have reported, within a 6-year period (from 2000 to 2006), 24 incidents associated with mistakes in the use of enteral nutrition; 33% of these were for sentinel events (permanent damage, potentially fatal situations, death)¹⁷.

We must not forget the current lack of awareness about this problem by healthcare professionals, because there is not enough training on nutrition matters, due to the lack of knowledge of the importance of malnutrition in patients' evolution, as well as to the lack of resources in order to adopt nutritional support systems.

All this leads to the lack of application of adequate measures of detection and control in patients with nutritional problems, an inadequate use of the existing nutritional support resources, an increase in morbimortality, and in the cost of patient care²⁻¹¹.

Even though major methodological difficulties can appear in studies of nutritional intervention, there is evidence that nutritional intervention can improve the clinical evolution of the undernourished patient, and reduce those expenses associated with the disease¹⁸⁻²⁰. The ruling by the Committee of Ministers of the European Council on diet and nutritional care in hospitals, approved on November, 12th, 2003, establishes the importance of malnutrition in hospitals, as well as the measures towards its prevention and treatment²¹.

Accordingly, and with the aim to maximize those resources available, it would be advisable to use support software which would allow to conduct an initial assessment towards the early detection of undernourished patients or those at risk of developing undernourishment, and subsequently, to conduct a more specific nutritional assessment, and to implement, if necessary, a nutritional treatment plan. Even though there are various computer programs available in our setting, which are associated with nutritional support (Nutridata[®], Kabisoft[®], Nutriwin[®], Multicomp[®], Medical One^{®22,23}), none of these gathers together all the recommendations for a comprehensive control of hospital undernourishment. For example, they don't feature a system of nutritional screening for adult and/or paediatric patients, and most of them don't allow to obtain the information required in order to conduct an adequate quality control at the time of obtaining the indicators of the different processes involved.

Objectives

1. To describe the characteristics of a new computer program for assisted electronic prescription of parenteral and enteral nutrition.

2. To define the different prescription assistances involved in the nutritional support process, with the aim to standardize nutritional support and include it in protocols.
3. To describe any entries conducted with the electronic clinical record of the *Hospital Comarcal de Inca*.

Methods

For the development of the computer software, the characteristics which all new technologies applied to medication use should include were taken into account, according to the recommendations by the Group for Assessment of New Technologies (TECNO Group) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)²⁴, as well as clinical practice standards published by the Work Group on Nutrition by the SEFH. According with said quality standards, the healthcare stages or processes that must be covered by the nutritional support system are: nutritional screening, nutritional assessment, nutritional care plan, prescription, preparation, administration, monitoring, and end of treatment^{13,25}. The characteristics of each sub-process are described below, together with the different prescription assistances implemented.

The map of the healthcare process of the nutritional support in said software is initiated with the inclusion of patients through computer entry in the admission department. All patients will be screened within the first 48 hours since admission.

The nutritional screening selected for adult patients was NRS-2002 (26) or who are severely undernourished, or who have certain degrees of severity of disease in combination with certain degrees of undernutrition. Degrees of severity of disease and undernutrition were defined as absent, mild, moderate or severe from data sets in a selected number of randomized controlled trials (RCTs (Table 1) and FILNUT as computer screener²⁷ (Table 2). For paediatric patients, the PYMS Nutritional Screening System was selected²⁸ (Table 3). This section also includes an alternative method developed by the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN), to determine patient size based on distance between olecranon and ulnar styloid process, and the age and gender of patients²⁹.

If the adult patient has no nutritional risk, the application won't request the screening until after one week, as long as there is no FILNUT score of risk; and in paediatric patients, this will depend on the PYMS score (Table 3).

Table 1. NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)

1. BMI < 20.5?	Yes	No
2. Any weight loss within the last 6 months?	Yes	No
3. Any reduction in intake during the past week?	Yes	No
4. Severe disease?	Yes	No
If any question is answered Yes, continue with the assessment. If the answer is NO for all questions, re-assess after one week.		
NUTRITIONAL STATUS		DISEASE SEVERITY
Absent 0 scores	Normal nutritional status	No disease 0 scores Normal nutritional requirements
Mild 1 score	Weight loss > 5% in 3 months or 50-75% intake of requirement during the past week	Mild 1 score Hip fracture, chronic patients (cirrhosis, COPD, hemodialysis, diabetics, in the past week oncological)
Moderate 2 scores	Weight loss > 5% in 2 months or BMI 18.5-20.5 + deterioration in overall status or 25-60% intake of requirement during the past week	Moderate 2 scores Major abdominal surgery, stroke, severe pneumonia, haematological neoplasias.
Severe 3 scores	Weight loss > 5% in 1 month (> 15% in 3 months) or BMI < 18.5 3 scores + deterioration in overall status or 0-25% Intake of requirement during the past week	Severe 3 scores CET, BMT, critical patients
Two scores are obtained: one to show the nutritional status, and another to assess disease severity. These scores must be summed up in order to obtain the final score; 1 score must be added to the total sum if the patient is ≥70 year-old.		
Overall score:	< 3: weekly re-assessment	
	≥3: patient at nutritional risk, initiate plan of nutritional care.	
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; BMI: Body Mass Index; CET: Cranioencephalic Trauma; BMT: Bone Marrow Transplant.		

Table 2. Computer Screening for Adult Patients

Parameter	FILNUT			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
Albumin g/dl or total proteins g/dl or prealbumin mg/dl	>3.5 >6.4 >18 (0)	3-3.49 5-6.3 15-17.9 (2)	2.50-2.99 4-4.9 10-14.9 (4)	<2.5 < 4 < 10 (6)
Cholesterol mg/dl	> 180 (0)	140-179 (1)	100-139 (2)	< 100 (3)
Lymphocytes (%)	> 17 (0)	12-16.9 (1)	8-11.9 (2)	<8 (3)
Total range	0-1	2-4	5-8	9-12
Malnutrition ALERT	No or low alert		Moderate	High
Nutritional Risk (NR) PHASE 2	Low		Moderate	High risk
(NRI) For patients who will undergo digestive surgery				
Equation	$NRI (\%) = 150 - (16.6 * Alb) - (0.78 * TCF) - (0.2 * Tf)$			
Range	< 40%		40-49 %	≥ 50%
Nutritional Risk	Low risk		Moderate risk	High risk
Variables	Alb: Albumin in g/dL. TCF: Tricipital Cutaneous Fold in mm. Tf: Transferrin in mg/100 ml.			

Table 3. PYMS Nutritional Screening System

1. BMI VALUE IS LOWER THAN STANDARD?	NO	0	SCORE	
	YES	2		
2. ANY RECENT WEIGHT LOSS?	NO	0	1	
	YES	UNINTENTIONAL WEIGHT LOSS LOOSE CLOTHES LOW WEIGHT GAIN (IF < 2 YEARS)		
	NO			0
	ORDINARY INTAKE			0
3. ANY REDUCTION IN INTAKE AT LEAST DURING THE LAST WEEK?	YES	1	2	
	REDUCTION IN ORDINARY INTAKE AT LEAST DURING THE PAST WEEK	1		
	YES	NO INTAKE (OR SMALL SIPS OR FOOD BITES) AT LEAST DURING THE PAST WEEK		
	NO INTAKE (OR SMALL SIPS OR FOOD BITES) AT LEAST DURING THE PAST WEEK			2
4. WILL FOOD INTAKE BE AFFECTED AT LEAST DURING THE FOLLOWING WEEK DUE TO THE CAUSE FOR HOSPITAL ADMISSION?	NO	0	1	
	YES	AT LEAST DURING THE FOLLOWING WEEK INTAKE REDUCTION AND/OR INCREASE IN REQUIREMENTS AND/OR INCREASE IN LOSS		
	AT LEAST DURING THE FOLLOWING WEEK			1
	INTAKE REDUCTION AND/OR INCREASE IN REQUIREMENTS AND/OR INCREASE IN LOSS			1
	YES	NO INTAKE (OR LITTLE SIPS OR FOOD BITES) AT LEAST DURING THE FOLLOWING WEEK		
	NO INTAKE (OR LITTLE SIPS OR FOOD BITES) AT LEAST DURING THE FOLLOWING WEEK			2
OVERALL SCORE:	0: REPEAT PYMS ASSESSMENT IN ONE WEEK.			
	1: REPEAT PYMS WITHIN 3 DAYS.			
	≥2: NUTRITIONAL ASSESSMENT + REPEAT PYMS IN ONE WEEK.			

Table 4. Record of Nutritional Assessment for Adult Patients

CLINICAL RECORD	Primary condition	Secondary conditions		
NUTRITIONAL BACKGROUND	Inadequate intake	Risk factors:	FOOD ALLERGIES	
	Inadequate absorption	Increase in requirements	Egg allergy	
PREVIOUS PHARMACOLOGICAL HISTORY (Please include medicinal herbs and healthcare products)		Increase in losses	Soy allergy	
		Changes in intake	Others:	
			PHARMACOLOGICAL ALLERGIES	
PHYSICAL EXAMINATION	Physical examination			
	Vitamin deficiencies			
	Functional abilities:	Limited work	Ambulatory	Bed-ridden
ANTHROPOMETRIC PARAMETERS	Weight loss rate relative to time	Body Mass Index (BMI)		
	Risk of severe undernourishment:	BMI < 16: Severe Undernourishment		
	• ≥ 15% within 7-12 months	BMI 16-16,9: Moderate Undernourishment		
	• 10% within 6 months	BMI 17-18.5: Mild Undernourishment		
	• 7.5-10% within 3 months	BMI 18.6-25: Normality		
	• 5-7.5% within one month	BMI 25.1-29.9: Overweight		
	• 2.5-5% within 2 weeks	BMI 30-34.9: Obesity Class I		
BIOCHEMICAL PARAMETERS		Mild	Moderate	Severe
	Albumin (g/dl)	3.5-2.8	2.7-2.1	< 2.1
	Lymphocytes (No. /mm ³)	2.000-1.200	1.200-800	< 800
	Cholesterol (mg/dl)	179-140	139-100	< 100
MEDICATION-NUTRIENT INTERACTIONS				
OUTCOME	Well nourished patient (diagnostic code)			
	Patient at nutritional risk			
	Caloric undernourishment. Marasmus (263.9)			
	Proteic undernourishment. Kwashiorkor (260)			
	Severe protein-energy undernourishment (262)			
	Moderate protein-energy undernourishment (263.8)			
Mild protein-energy undernourishment (263.8)				

Adult patients with nutritional risk are assessed according with the Nutritional Assessment Registry (Table 4), and paediatric patients are assessed according to the recommendations by the Spanish Society of Paediatrics (AEPED) (Table 5)^{25,30}.

If the patient is not undernourished, the program will classify him/her as a patient without nutritional risk.

The plan for nutritional care is defined for those patients who present undernourishment; said plan features an alarm system, which will inform if the limits of intake of different nutrients are exceeded (Table 6 and 7), and if the way of administration chosen is adequate, according with the estimated duration of the specialized nutritional support (Table 8). If during the estimation of requirements, the planned osmolarity for parenteral nutrition is superior to 800 mOsm/L, the software will indicate that the parenteral nutrition must be administered through a

central line. In central lines, except for the umbilical for paediatric patients, the left or right side can be selected.

After determining the plan of care, the pharmacist must validate the prescription.

In the specific case of parenteral nutrition, according to the formulations for three-chamber, two-chamber and saline bags included in the program database, together with the stability conditions that any preparation must present (Table 9)³¹⁻³³, the program will generate automatically the preparation which better adjusts to said conditions. If it was decided to modify said preparation due to clinical criteria, this can be confirmed again with the aim to determine its physical-chemical stability. If there is any physical-chemical incompatibility, the program will issue an alert through the relevant warning signals.

Once the preparation has been selected, the relevant preparation forms and labels are generated, with

Table 5. Record of Nutritional Assessment for Paediatric Patients

CLINICAL RECORD	Primary condition	Secondary conditions		
NUTRITIONAL BACKGROUND	Inadequate intake	Risk factors:	FOOD ALLERGIES	
	Inadequate absorption	Increase in requirements Increase in losses Changes in intake	Egg allergy Soy allergy Others:	
PREVIOUS PHARMACOLOGICAL HISTORY (Please include medicinal herbs and healthcare products)		PHARMACOLOGICAL ALLERGIES		
	Physical examination	Latex		
	Vitamin deficiencies	Heparin		
	Functional abilities:	Others:		
PHYSICAL EXAMINATION		Limited work	Ambulatory	Bed-ridden
ANTHROPOMETRIC PARAMETERS	Weight loss rate relative to time	Body Mass Index		
	Risk of severe undernourishment:	Severe Undernourishment: BMI percentile < 2 Moderate Undernourishment: BMI percentile =3 Mild Undernourishment: BMI percentile = 10-15.		
	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 15% within 7-12 months • 10% within 6 months • 7.5-10% within 3 months • 5-7.5% within one month • 2.5-5% within 2 weeks 	Brachial perimeter and tricipital fold: Undernourishment: percentile < 15.		
		Cranial perimeter (<3 years): Undernourishment <P15		
PAEDIATRIC PATIENT PARAMETERS (5-16 YEARS) Lama Mor and col.		Mild	Moderate	Severe
Albumin (g/dl)		3.5-2.8	2.7-2.1	< 2.1
Transferrin (mg/dL)		200-150	150-100	< 100
Prealbumin (mg/dL)		17-11.5	11-5.5	< 5.5
MEDICATION-NUTRIENT INTERACTIONS				
	Well nourished patient (diagnostic code)			
	Patient at nutritional risk			
	Caloric undernourishment. Marasmus (263.9)			
	Proteic undernourishment. Kwashiorkor (260)			
	Severe protein-energy undernourishment (262)			
	Moderate protein-energy undernourishment (263.8)			
	Mild protein-energy undernourishment (263.8)			
OUTCOME				

the "modus operandi" including: patient identification data, patient location (bed, hospital unit), date of preparation, volume of the different solutions that will allow to determine the order of addition into the bag, identification of products by lots, datamatrix codes to guarantee product identification and traceability, signature of the pharmacist in charge, signature of the staff in charge of preparation, preparation lot, and reference number.

Finally, the nursing staff will validate the administration by identifying patient and preparation through reading the bar codes (patient wristband) and datamatrix codes (nutrition) respectively; this will allow to determine that they are the right patient and the right preparation.

Besides, any complications that may arise during administration can be reported, by documenting their causes and any actions taken (Table 10).

For treatment monitoring, there is a section for collection of Vital Constants (systolic pressure, diastolic pressure, temperature, heart rate, partial oxygen saturation), fluid balance, and record of test results.

Regarding the end of treatment, the following options were determined as possible causes: hospital discharge, death, oral or enteral transition, loss of line, indisposition, worsening of the condition, or others. In this last case, there is a Notes section for specifying the cause that was the reason for ending treatment.

To obtain Quality Indicators, a module was selected for searching into the software database, in order to generate those indicators considered relevant, because it allows to relate all variables collected in sub-processes, as well as any prescription assistance implemented.

Table 6. Plan for nutritional care in adult patients

Energy requirements

BEE: Basal Energy Expenditure

$$TEE \text{ (kcal)} = BEE \text{ or } EER \times AF \times DF$$

EER: Energy Expenditure at Rest

In order to determine energy requirements in adult patients, all calculations are conducted with the current weight of the patient, with the following exceptions:

— Obese patients (current weight > 20% of the ideal weight or BMI ≥30 kg/m²): Adjusted Body Weight will be used (ABW = (ideal weight + 0.25 [current weight – ideal weight]).), except in those equations where it is specifically indicated to use real weight. In order to determine ideal weight, Lorentz Equation will be used:

- Male: ideal weight (kg) = height (cm) – 100 – (height [cm] – 150)/4
- Female: ideal weight (kg) = height (cm) – 100 – (height [cm] – 150)/2

— Undernourished patients with BMI < 18 kg/m²: Real weight will be used until the risk of Refeeding Syndrome is considered minimal; from then on, ideal weight will be used.

Predictive Formula	Equation
Harris and Benedict (HB) ³⁹ To estimate the total energy expenditure, it must be multiplied by a correction factor (1.3-1.5) It can be used in elderly patients	<ul style="list-style-type: none"> • Male: BEE = 66.47 + (4.8 × height [cm]) + (13.75 × weight [kg]) – (6.75 × age [years]) • Female: BEE = 655 + (1.85 × height [cm]) + 9.56 × weight[kg]) – (4.67 × age [years])
Mifflin-St. Peor ⁴⁰ Adults with normal weight or non-critical obese (real weight) Estimation of EER (energy expenditure at rest = 1.1-1.3 × BEE)	<ul style="list-style-type: none"> • Male: BEE = 9.99 × weight + 6.25 × height – 4.92 × age + 5 • Female: BEE = 9.99 × weight + 6.25 × height – 4.92 × age – 161
Penn State ⁴¹ Critical patients on mechanical ventilation	<ul style="list-style-type: none"> • HB × 0.85 + ventilation minute (l) × 33 + maximum body temperature (degree Celsius) × 175 – 6,433
Arlington ⁴² Cerebral palsy	<p>EER = 15.8 *MLG + 460</p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: %MLG = 0.735 + (sum of PCT + PCP (mm)) + 1 • Female: %MLG = 0.610 + (sum of PCT + PCP (mm)) + 5.1
Butte ⁴³ Pregnant	<ul style="list-style-type: none"> • BMI < 20 pre-pregnancy EER = BEE + (8.8 × week of pregnancy) • BMI 20-26 pre-pregnancy EER = BEE + (9.5 × week of pregnancy) • BMI > 26 pre-pregnancy EER = BEE + (16.3 × week of pregnancy)
Roza and Shizgal ⁴⁴ Low weight (BMI < 18 kg/m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • Male: 13.397 × weight (kg) + 4.799 ×height (cm) – 5.677 ×age (years) +88.362 • Female: 3.098 ×height (cm) + 9.247 ×weight (kg) – 4.330 ×age (years) + 447.593
Activity Factor (AF)	<p>At rest in bed: 1.0 Movement in bed: 1.2. Perambulation: 1.3</p>
Disease Factor (DF)	<p>Complex (Major) Surgery: 1.25-1.40. Major burns: 2.10. Scheduled (Minor) Surgery: 1.20. Infections: 1.25-1.45. Overall undernourished patients: 1.00. Leukemia: 1.34. Liver disease: 1.00-1.17. Lymphomas: 1-25. Intestinal Inflammatory Disease: 1.05 in Pancreatitis: 1.10 (chronic) and 1.12 outpatients and 1.10 in hospitalized patients. (acute). 1.20 if there are abscesses. Transplant: 1.20. Burns: 1.60. Trauma: 1.35. Sepsis: 1.35-1.60.</p> <p>Solid tumours: 1.20 in hospitalized patients and 1.00 in stable outpatients. In all cases, we must also add on a 1.1 DF for each degree over 37°C.</p>
Protein requirements (protein g/kg/day): These will be calculated based on the primary disease and patient situation, because in order to make the best use of nitrogen in protein synthesis processes, the non-protein calories / protein gram ratio must be adequate. That is why in stress periods, the non-protein kcal / nitrogen g ratio will be of 90-100, 160-200 in patients with renal impairment, and 120-160 in the rest of situations.	
Basal protein requirements:	0.8-1 g/kg/day
Catabolic patients	1-2 g/kg/day
Renal impairment	0.6-1 g/kg/day
Renal impairment + dialysis	1-1.5 g/kg/day
Renal impairment + continuous hemodiafiltration	1.5-2.5 g/kg/day
Liver conditions	0.6-1.5 g/kg/day

Table 6 (cont.). Plan for nutritional care in adult patients

Protein requirements (protein g/kg/day):		
Obese (BMI 30-40 kg/m ²)	2 g/kg Ideal W/day	
Obese (BMI > 40 kg/m ²)	2,5 g/kg Ideal W/day	
Lipid requirements:		
Intake of 1-2.5 g/kg/day. The recommended proportion of lipids is of 30-40% of non-protein calories.		
Carbohydrate requirements (glucose):		
Glucose intake of 4-7 g/kg/day. Don't exceed the 5 mg/kg/min infusion rate. The recommended proportion of glucose is of 60-70% of non-protein calories.		
ELECTROLYTE	REQUIREMENT/ weight kg	DOSE
SODIUM	1-2 mEq/kg	80-150 mEq
POTASSIUM	0.5-1 mEq/kg	40-100 mEq
CHLORIDE	1.5-2 mEq/kg	50-150 mEq
CALCIUM	0.15-0,3 mEq/kg	10-15 mEq
MAGNESIUM	0.25-0.35 mEq/kg	8-20 mEq
PHOSPHATE	0.14 mmol/kg+adjustments according to energy and nitrogen intakes; renal function.	20-40 mmol
ACETATE	Amount required to maintain the acid-base balance.	
Trace Element Requirements		
	AMA/NAG	
Chromium	10-15 µg	
Copper	0.5-1,5 mg	
Manganese	0.3-0,5 mg*	
Selenium	60-100 µg*	
Zinc	20-60 µg*	
	2.5-5 mg	
*ASPEN Recommendations		
Vitamin Requirements		
Liposoluble vitamins		
	AMA/NAG	FDA
A (retinol)	3.300 UI	3.300 UI
D (ergocalciferol)	200 UI	200 UI
E (alpha tocopherol)	10 mg	10 mg
K (phylloquinone)	100 µg	150 µg
Water-soluble vitamins		
Thiamine (B ₁)	3 mg	6 mg
Riboflavin (B ₂)	3,6 mg	3,6 mg
Pyridoxine (B ₆)	4 mg	6 mg
Cyanocobalamin (B ₁₂)	5 µg	5 µg
C (ascorbic acid)	100 mg	200 mg
Folic acid	400 µg	600 µg
Nicotinamide	40 mg	40 mg
Pantothenic acid	15 mg	15 mg
Biotin	60 µg	60 µg
Liquid Requirements: Holliday and Segar.	Age < 50 years Volume = 1,500 ml + 20 ml × (body weight (kg)– 20)	
In case of hyperthermia, the application will add to these calculations the replacement of those losses caused, estimated in 360 ml/24 h per each degree Celsius over 37 °C.	Age > 50 years Volume = 1,500 ml + 15 ml × (body weight (kg)– 20)	

Table 7. Plan for nutritional care in paediatric patients

Predictive equations for calculating energy requirements (kcal/day)					
Total energy requirements (kcal/day): EER x factor (1.1-1.2)					
EER Calculation		With weight	With weight and height	WHO	
Boys	0-3 years***	$59.48 \times W - 30.33$	$0.167 \times W + 1517.4 \times H - 617.6$	$60.9 \times W - 54$	
	3-10 years	$22.7 \times W + 505$	$19.6 \times W + 130.3 \times H + 414.9$	$22.7 \times W + 495$	
	10-18 years	$13.4 \times W + 693$	$16.25 \times W + 137.2 \times H + 515.5$	$17.5 \times W + 651$	
Girls	0-3 years***	$58.29 \times W - 31.05$	$16.25 \times W + 1023.2 \times H - 413.5$	$61 \times W - 51$	
	3-10 years	$20.3 \times W + 486$	$16.97 \times W + 161.8 \times H + 371.2$	$22.4 \times W + 499$	
	10-18 years	$17.7 \times W + 659$	$8.365 \times W + 465 \times H + 200$	$12.2 \times W + 746$	
W = weight (kg); H = height (m)					
Energy Requirements in special situations:					
		With weight:	With weight and height		
***Infants < 9 kg of weight	TEE (kcal/day)	$[98.07 \times W \text{ (kg)}] - 121.73$	$[10.66 \times H \text{ (cm)}] + [73.32 \times W \text{ (kg)}] - 635.08$		
	EER (kcal)	$[84.5 \times W \text{ (kg)}] - 117.33$	$[10.12 \times H \text{ (cm)}] + [61.02 \times W \text{ (kg)}] - 605.08$		
Critical	TEE= $[(17 \times \text{age in months}) + (48 \times W \text{ en kg}) + (292 \times \text{Body temperature in } ^\circ\text{C}) - 9677] \times 0.239$.				
Obese Adolescents	Male	$[16.6 \times \text{Real W (Kg)}] + [77 \times T \text{ (metres)}] + 572$			
	Female	$[7.4 \times \text{Real W (Kg)}] + [482 \times T \text{ (metres)}] + 217$			
Protein Requirements: Protein Gram/Weight Kg/day (stable patient)					
AGE	LIMITS		RECOMMENDATIONS		
Pre-term newborn	1,5-4		2.5-3.5		
Full-term newborn	1.5-3		2.3-2.7		
2nd month – 3 years	1-2.5		2-2.5		
3-5 years	1-2*		1.5-2		
6-12 years	1-2*		1-1.5		
Adolescents	1-2		1-1.5		
*In critical patients this can be increased up to 3 g/kg/day					
Lipid Requirements:					
AGE	MAX INTAKE g/kg/d		INFUSION RATE g/kg/hour		
INFANTS (INCLUDING PTNs)	3-4		0.13-0.17		
CHILDREN	2-3		0.08-0.13		
Carbohydrate Requirements (glucose):					
AGE	INITIAL DOSE g/kg/d		MAXIMUM DOSE g/kg/d		
PTNs	6-12		16-18		
INFANTS < 2 YEARS	7-10		16-18		
REST OF AGES	4-7		10-14		
ELECTROLYTE	TS		IS	GS	
SODIUM (mEq/kg/day)	FTNs	0-3 (5)**	2-5	2-3	
	PTNs > 1.5 kg	0-3 (5)**	3-5	3-5 (7)**	
	PTNs < 1.5 kg	0-3 (5)**	2-3 (5)**	3-5 (7)**	
	> 1st month		2-3		
POTASSIUM (mEq/kg/day)	FTNs	0-2	1-3	1,5-3	
	PTNs	0-2	1-3	2-5	
	< PTNs 1.5 kg	0-2	1-2	2-5	
	> 1st month		1-3		
**Polyuric stage (values between parentheses)					
	PTNs (/kg/día)	NBs (/kg/day)	<1 YEAR (/kg/day)	1-11 YEARS (/kg/day)	12-15 YEARS (/kg/day)
CALCIUM (mEq)	2-4.5	2-3	1-.12	0.5-1	0.2-0.4
PHOSPHATE (mmol)	1.3-2.25	1-1.5	0.3-1	0.25-0.7	0.16-0.3
MAGNESIUM (mEq)	0.25-0.6	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.2-0.4
In order to achieve better phosphate-calcium retention, a molar CALCIUM:PHOSPHATE ratio of 1.1-1.3/1 is recommended, or a weight ratio of 1.3-1.7/1.					
CALCIUM: 1 mM=40 mg=2 mEq (gluconate 10%: 100 mg=9 mg Ca)					
PHOSPHATE: 1 mM=31 mg=2 mEq (CALCIUM/PHOSPHATE ratio = 1.1-1.3/1)					
MAGNESIUM: 1 mM=24 mg=2 mEq					

Table 7 (cont.). Plan for nutritional care in paediatric patients

Trace Element Requirements			
	PTNs ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	FTNs-1 year ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	Rest of ages ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
CHROMIUM	0.2	0.2	0,2 (max. 5 $\mu\text{g}/\text{day}$)
IRON	100	100	1 mg/day
COPPER ^a	20	20	20 (max. 300 $\mu\text{g}/\text{day}$)
MANGANESE ^a	1	1	1 (max. 50 $\mu\text{g}/\text{day}$)
SELENIUM	2	2	2 (max. 30 $\mu\text{g}/\text{day}$)
ZINC ^b	400	250 < 3months 100 > 3months	50 (max. 5000 $\mu\text{g}/\text{day}$)
MOLYBDENUM	0.25	0.25	0.25 (max. 5 $\mu\text{g}/\text{d}$)
IODINE	1	1	1 (max. 50 $\mu\text{g}/\text{d}$)

^a In patients with cholestasis, there is a risk of copper and manganese build-up, and therefore it is recommended to reduce their intake.

^b Besides basal requirements, additional intakes of zinc are required in situations of intestinal loss, at a l 2 mg/kg of loss rate, until a maximum of 6-12 mg/day.

In patients with renal conditions, the intake of selenium, molybdenum and chromium must be reduced.

Vitamin Requirements

Liposuble Vitamins

	PTNs (DOSE/KG/DAY)	Infants - Children (DAILY DOSE)
A (retinol)	700-1.500 IU	1.500-2.300 IU
D (ergocalciferol)	40-160 IU	400 IU
E (alpha tocopherol)	3.5 mg	7-10 mg
K (phylloquinone)	8-10 μg	50-200 μg

Water-soluble vitamins

Thiamine (B_1)	0.35-0.5 mg	1.2 mg
Riboflavin (B_2)	0.15-0.2 mg	1.4 mg
Pyridoxine (B_6)	0.15-0.2 mg	1 mg
Cyanocobalamin (B_{12})	0.3 μg	1 μg
C (ascorbic acid)	15-25 mg	80-100 mg
Folic acid	56 μg	140 μg
Niacin	4-6.8 mg	17 mg
Pantothenic acid	1-2 mg	5 mg
Biotin	5-8 μg	20 μg

WATER REQUIREMENTS: For paediatric patients, the program will take into account if the patient has been born on full-term (FTN) or pre-term (FTN), in order to adjust water intake to their stage of post-natal adaptation. Three special stages are considered (see requirements in the annex table):

- 1) Transition Stage (TS): immediately after birth (first 3-6 days).
- 2) Intermediate Stage (IS): with a duration of 5-15 days.
- 3) Growth Stage (GS) > 15 days.

	TS	IS	FGS
FTNs (ml/kg/day)	60-120	140	140-170
PTNs (ml/kg/day) > 1500 g	60-80	140-160	140-160
PTNs (ml/kg/day) < 1500 g	80-90	140-180	140-180

FROM THE FIRST MONTH OF AGE

1ST MONTH-YEAR /kg/day (plus losses)	100 mL		
	< 10 kg	100 ml/kg	
1st YEAR-12 YEARS/kg/day (plus losses)	10-20 kg	1000 ml (first 10 kg) + 50 ml/kg over 10 kg	
	> 20 kg	1500 ml (first 20 kg) + 20 ml/kg over 20 kg (max 2000-2500 mL/24h)	

PTNs: Pre-term newborns

FTNs: Full-term newborns

Table 8. Ways of Administration

WAY	TYPE	EXPECTED DURATION	PAEDIATRIC	ADULT
PARENTERAL	CENTRAL	7-28 DAYS	INTERNAL JUGULAR EXTERNAL JUGULAR SUBCLAVIAN HUMERAL UMBILICAL FEMORAL SAPHENOUS	INTERNAL JUGULAR SUBCLAVIAN FEMORAL
	PERIPHERAL < 800 mOsm/L	< 7 DAYS		BASILIC CEPHALIC
ENTERAL	CATHETERS	< 28 DAYS	OROGASTRIC CATHETER NASOGASTRIC CATHETER NASODUODENAL CATHETER NASOYEYUNAL CATHETER	
	OSTOMIES	>28 DAYS	GASTROSTOMY YEYUNOSTOMY GASTROYEYUNOSTOMY	

Table 9. Physical-chemical stability of preparations

MACRONUTRIENTS					
AMINOACIDS (%)	GLUCOSE (%)		LIPIDS (%)		
2-5	5-34		1.5-5		
ELECTROLYTES (ternary mixtures)					
POTASSIUM	100 mEq/l	SODIUM	180 mEq/l	MAGNESIUM	15 mEq/l
CALCIUM (mEq/l) + PHOSPHATE (mmol/l)		≤30 mEq/l			
ACETATE		85 mEq/l (not including acetate in aminoacid solutions).			
CALCIUM/PHOSPHATE COMPATIBILITY					
Base don the volumen to which calcium is added on, and chemical nature of elements.					
INORGANIC CALCIUM/PHOSPHATE CHEMICAL NATURE					
LIMITS					
AMINOACIDS (%)	> 1.5	1-1.5		< 1	
CALCIUM (mEq/l) + PHOSPHATE (mmol/l)	≤30	≤20		Only CALCIUM or only PHOSPHATE	
ORGANIC CALCIUM/PHOSPHATE CHEMICAL NATURE (Sodium Glycerophosphate)					
AMINOACIDS (%)	< 0.5	0.5-1.25	1.25-2.5	≥2.5	
CALCIUM (mmol/l)	Only CALCIUM or	20	35	56	
PHOSPHATE (mmol/l)	only PHOSPHATE	25	30	48	

Outcomes

The computer program developed presents the following characteristics:

- It allows the nutritional screening of all patients, from hospital admission to discharge, with 24-hour monitoring 365 days of the year, with a series of screenings until hospital discharge.
- It incorporates automatic nutritional screening systems (FILNUT) (Table 2), and for interviews (NRS 2002 and PYMS) (Table 1,3), that will increase the process efficiency.

Table 10. Administration

COMPLICATIONS	CAUSES	ACTIONS
MECHANICAL		
Erosions	Inadequate location of catheter Inadequate catheter gauge	Check / Modify the catheter location Use lower gauge catheters
Aspiration	Inadequate location of catheter Inadequate catheter gauge Inadequate patient position	Check / Modify the catheter location Use lower gauge catheters Elevate over 30° the bed headboard or half-sit the patient.
Obstructions	Inadequate maintenance Non-adequate product texture	Clean the catheter adequately Prevent lumps in food.
Skin irritation in ostomies	Loss of food or digestive fluid	Hygienic measures
GASTROINTESTINAL		
Abdominal discomfort	Excessive infusion rate Inadequate temperature of formula Poor absorption issues	Reduce the bolus rate or continuous administration Administer diet at room temperature Eliminate from diet the poorly absorbed component
Nausea and vomiting	Excessive infusion rate Excessive fat content Gastric retention	Reduce the bolus rate or continuous administration Reduce fat intake to <30-40% of the total calories. Administer isotonic formula. Consider use of Antiemetics.
Diarrhea	Preparation contamination Concomitant medication (e.g. Antibiotics, antacids with Mg) Severe Hypoalbuminemia Excessive fibre in diet Inadequate infusion rate Hyperosmolarity of formula Poor absorption or lack of tolerability to some of the diet components Inadequate temperature of the formula Catheter placed over the pylorus level	MediHygienic measures and adequate diet storage Modify medication, if possible. Otherwise, antidiarrheal drugs Administer isotonic formula Reduce the fibre intake in diet, or modify the type of fibre. Reduce the rate of bolus or continuous administration Reduce formula osmolarity. Consider antidiarrheal drugs Eliminate from diet the poorly absorbed or non-tolerated component (.e.g. lactose-free formula) Administer diet at room temperature Check (Modify the catheter location
Constipation	Fecal impaction Low fibre intake Lack of physical activity Concomitant medication Lack of adequate hydration	Rectal palpation and extraction Administer a fibre-rich diet If possible, increase physical exercise (perambulation) Modify medication, if possible Increase liquid intake
INFECTIOUS		
Pneumonia	Caused by aspiration	Check catheter location and gauge
Other infections	Insufficient hygienic measures of materials or diet Inadequate storage of diet	Adopt hygienic measures (personal and material cleaning) Control the adequate storage of diets
METABOLIC		
Hyperglycemia	Associated conditions, e.g. diabetes "Rebound" for re-feeding	Adjust intake based on glycemia. Consider medication. Glycemic control until stabilization.
Hypoglycemia	Sudden withdrawal of nutrition	Gradual withdrawal of diet. Glucose intake.
Dehydration	Insufficient water intake Excessive loss of fluids Use of hypertonic diets	Water intake adjusted according to water balance, weight control, and osmolarity, urea and creatinine monitoring Adequate water intake and watching for abnormal losses. Adequate water intake and administration of isotonic formula.
Inadequate electrolyte levels	Inadequate diet composition Excessive losses (e.g. diarrhea) Concomitant medication (particularly insulin, diuretics)	Control blood levels and adapt diet composition. Treat To treat the cause for excessive losses. To re-consider treatment, if possible. Control serum levels.
PSYCHOSOCIAL		
Difficulties in adapting to the situation	Change in body image Lack of ability to taste food	Information. Dialogue. Psychological support.

- It incorporates the indirect method of height determination BAPEN, particularly interesting in bed-ridden patients.
- It allows the calculation of energy requirements based on metabolic stress and patient characteristics (cerebral palsy, pregnancy, low weight...) (Table 6,7).
- It provides different prescription assistances based on patient evolution.
- It includes a traceability system of raw materials and sterile preparations, through a datamatrix coding system, as well as for patients through printed identifying wristbands.
- It allows a control of preparation stability according to the information included in the program database (Table 9).
- It prevents mistakes in parenteral nutrition preparation, by generating the preparation sheet with the correct order of component addition, thus preventing its instability.
- It documents the complications of the administration process, directing the nursing staff towards their possible causes, and offering actions to follow in order to correct them (Table 10).
- It prevents administration mistakes by allowing to print patient wristbands that will control the process through reading the datamatrix code of the sample and the barcode of the patient wristband.
- It incorporates a statistical module that allows to extract all information required in order to prepare the scorecard for a Nutrition Unit, according to published standards.
- It considers the multidisciplinary quality of processes, defining different accesses according to the profile of the user: physician, pharmacist, dietician, ward nurse, and pharmacy nurse.
- It generates discharge reports with the summary of all complications presented and the respective actions taken, together with the outcome of the specialized nutritional support.
- It allows an integration with the electronic clinical record (fluid balance and vital constants), hospital census and clinical test lab.

Regarding entries, in the specific case of the *Hospital Comarcal de Inca*, the set of standards for electronic information exchange HL7 version 2.5 are used. This is integrated with the clinical record of the centre: vital constants (systolic pressure, diastolic pressure, temperature, heart rate, partial oxygen saturation), clinical test unit (blood test and biochemical tests), and admission (hospitalization, transfer, and hospital discharge).

Discussion

The Institute of Medicine (IOM) puts forward the following as quality objectives in healthcare: patient safety, efficacy, orientation to patient, opportunity, and equi-

ty. These objectives correspond or are related, respectively, with the specialized nutritional support processes that have been incorporated in the program: nutritional screening, formulation of preparations, assessment of nutritional status, and plan for nutritional care, management and dispensing¹³.

There are different systems of automated nutritional screening systems for adult patients in scientific literature, CONUT and FILNUT, which allow the systematic detection and early identification of malnourished patients at hospital admission and during hospitalization. The FILNUT system has been implemented in the application developed, because by analyzing at patient admission the relationship between the nutritional risk detected by this screening method, mortality, hospital stay, and re-admission rate, it presented a 92.3% sensibility, a positive predictive value of 94.1%, a 91.2% specificity, and a 0.83 concordance (kappa index, estimated vs. a gold standard for nutritional assessment). Besides, it is worth highlighting that all those patients who meet the criteria for CONUT are included within FILNUT positives^{27,34}.

According to the outcomes of our article, we must take into account that, in those cases where the integration with the hospital clinical test lab cannot be conducted, the FILNUT screening system will lose its benefit, if the outcomes of biochemical parameters must be entered manually. Therefore, in these cases the NRS-2002 interview system becomes more efficient. In those cases in which integrations with the admission unit and the clinical test lab are possible, the steps in the Method Section will be followed.

There are no automated screeners based on biochemical parameters in paediatric patients, because these are better markers for inflammation or infection than for undernourishment; therefore, they won't show the nutritional status of the patient in case of disease³⁵. For this reason, paediatric patient screening is conducted through the PYMS interview system, which considers as malnutrition predictors: the body mass index, recent weight loss, reduction in intake during the past week, and any other condition or situation which might modify the nutritional status of the patient in the following week; these criteria are requirements for screening systems by the ESPEN guidelines²⁸.

In order to determine the nutritional status of the patient, the *SENPE-SEDOM Document on Hospital Undernourishment Coding* has been adopted for adult patients. Said consensus has been adapted for paediatric patients in terms of biochemical and anthropometric parameters (36). Recently, the following classification for nutritional diagnosis in clinical practice has been proposed: undernourishment associated with starvation, when there is chronic starvation without inflammation; undernourishment associated with chronic disease, when there is chronic inflammation and with mild or moderate intensity, and undernourishment associated with acute disease or stress, when there is acute inflammation or

severe intensity. This classification has not been taken into account, because the first version of the software was already under development; therefore, it will be taken into account for subsequent versions³⁷.

According to the Institute for Safe Medicine Practices (ISMP), and as a key measure in order to reduce the risk of mistakes, the software will establish by protocol, through an alarm system, the range of maximum and minimal amounts of nutrients and additions for parenteral nutrition preparations, in order to guarantee their stability and compatibility; this will be the same as the majority of software programs currently marketed in our setting. This standardization will also affect clinical aspects, such as the limits in macronutrient contents or the calories/protein balance, which will facilitate treatment validation by the pharmacist, allowing them to confirm that the parenteral nutrition they are preparing is coherent and adapted to patient needs³⁸.

Finally, it is worth highlighting that a closed module with the quality indicators published so that was not implemented, because said software allows to meet some of them *per se*, such as an universal screening of all hospital population, and nutritional diagnostic coding of patients.

So that the application can be more versatile, all information contained can be used through the generation of dynamic tables combining all variables of different sub-processes; for example, it is possible to determine the relationship between patients at nutritional risk and the level of undernourishment, the prevalence of undernourishment, the number of days on nutritional support based on level of undernourishment, etc.

All these data can be exported in excel, csv and pdf format, so that they can be treated with other information systems for subsequent treatment, if required.

Summing up, this software introduces the concept of quality control by processes in specialized nutritional support, with the objective to determine any points of likely improvement, as well as the assessment of its outcomes.

Once the software has been developed, it is necessary to set it into production, in order to determine if the standardization of specialized nutritional support with said tool will translate into an improvement in quality standards, and in order to assess its limitations.

Bibliography

- García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España. *Nutr Hosp*. 2011;26(4):701–10.
- Roubenoff R, Roubenoff RA, Preto J, Balke CW. Malnutrition among hospitalized patients. A problem of physician awareness. *Arch Intern Med*. 1987;147(8):1462–5.
- Jebb SA. Incidence and recognition of malnutrition in hospital J. P. McWhirter and C. R. Pennington *BMJ* 1994; 308: 945-948. *Clin Nutr*. 1994;13(4):267–8.
- Farré Rovira R, Frasquet Pons I, Ibor Pica JF. Postoperative complications in malnourished patients: economic impact and predictive value of some nutritional indicators. *Nutr Hosp*. 1998;13(5):233–9.
- Fettes SB, Davidson HIM, Richardson RA, Pennington CR. Nutritional status of elective gastrointestinal surgery patients pre- and post-operatively. *Clin Nutr*. 2002;21(3):249–54.
- Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr*. 2002;21(6):461–8.
- Jeejeebhoy KN. Hospital malnutrition: Is a disease or lack of food? *Clin Nutr*. 2003;22(3):219–20.
- Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr*. 2003;22(3):235–9.
- Reilly JJ, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12(4):371–6.
- Bickford GR, Brugler LJ, Dolsen S, Vickery CE. Nutrition assessment outcomes: a strategy to improve health care. *Clin Lab Manage Rev*. 1999;13(6):357–64.
- Pérez de la Cruz A, Lobo Tàmer G, Orduña Espinosa R, Mellado Pastor C, Aguayo de Hoyos E, Ruiz López MD. Malnutrition in hospitalized patients: prevalence and economic impact. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:201–6.
- Alvarez-Hernández J, Planas Vila M, Leon-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients: the PREDyCES study. *Nutr Hosp*. 2012;27(4):1049-59.
- Sirvent M, Calvo MV, Sagales M, Rodríguez-Penin I, Cervera M, Piñero G. Indicators monitoring the process of specialized nutritional support. Grupo de Nutrición de la SEFH. *Farm Hosp*. 2013;37(1):15–26.
- Sevilla Sánchez D, Placeres Alsina MM, Miana Mena MT, López Suñé E, Codina Jané C, Ribas Sala J. Pharmaceutical intervention with parenteral nutrition. *Farm Hosp*. 2010;34(1):9–15.
- ISMP-España. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín nº27 [Internet]. 2008 [cited 2015 Mar 12];24:9. Available from: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%3%ADn 27 Junio 2008.pdf>.
- Gupta N, Hosenar SN, Moulton-Meissner HA, Stevens KM, McIntyre MG, Jensen B, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream Infections in patients receiving parenteral nutrition prepared by a compounding pharmacy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):1–8.
- Guenter P, Hicks RW, Simmons D, Crowley J, Joseph S, Croteau R, et al. Enteral feeding misconnections: A consortium position statement. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008;34(5):285–92.
- Isering EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004;91(3):447–52.
- Naber THJ, Schermer T, De Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW, et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(5):1232–9.
- Eisenberg JM, Glick HA, Buzby GP, Kinosian B, Williford WO. Does perioperative total parenteral nutrition reduce medical care costs? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17(3):201–9.
- Committee of Minitors. Resolution ResAp (2003) 3 on food and nutritional care on hospitals. 2003 [Internet]. 2003 [cited 2015 Mar 12]. Available from: <https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?id=85747>.
- Martínez Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, Montero Hernández M, Siquier Homar P, Valdueza Beneitez J, Morales Gorriá MJ, et al. Evaluación de la actividad asistencial de un equipo multidisciplinario de soporte nutricional en el seguimiento de la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*. 2006;21(1):57–63.
- Bermejo Vicedo T, Delgado Tellez de Cepeda L, Navarro Cano P, Vázquez Martínez C, Zamarrón Cuesta I, Morejon Bootello E, et al. Implementation of an assisted electronic prescription system applied to parenteral nutrition in a general hospital. *Nutr Hosp*. 2005;20(3):173–81.

24. Bermejo Vicedo T, Pérez Menéndez Conde C, Alvarez A, Codina C, Delgado O, Herranz A, et al. The application of new technologies to hospital pharmacy in Spain. *Farm Hosp.* 2007;31(1):17–22.
25. Calvo MV, Sirvent M, Caba I, Cervera M, García S, Gómez E, et al. Standardization of specialized nutritional support Nutrition Working Group (Spanish Society of Hospital Pharmacy). *Farm Hosp.* 2009;33(Suppl 1):3–107.
26. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321–36.
27. Villalobos Gámez JL, García-Almeida JM, Guzmán de Damas JM, Rioja Vázquez R, Osorio Fernández D, Rodríguez-García LM, et al. INFORNUT process: validation of the filter phase-FILNUT--and comparison with other methods for the detection of early hospital hyponutrition. *Nutr Hosp.* 2006;21(4):491–504.
28. Gerasimidis K, Macleod I, Maclean A, Buchanan E, McGrogan P, Swinbank I, et al. Performance of the novel Paediatric Yorkhill Malnutrition Score (PYMS) in hospital practice. *Clin Nutr.* 2011;30(4):430–5.
29. Todorovic V, Russell C, Stratton R WJ and EM. A Guide to the "Malnutrition Universal Screening Tool" ("MUST") for Adults [Internet]. MAG, editor. BAPEN; 2003 [cited 2015 Mar 13]. p. 1–32. Available from: http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_explan.pdf.
30. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Gastroenterología H y NP. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición [Internet]. 2º ed. Ergón S.A.; 2010 [cited 2015 Mar 13]. Available from: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>.
31. University of Michigan. Hospitals and Health Centers. University of Michigan Hospitals & Health Centers Parenteral & Enteral Nutrition Manual. 9th ed. Btaiche IF, editor. 2010.
32. Mohler P, Banakar U. Issues in contemporary drug delivery. Part V: Total parenteral nutrition. *J Pharm Technol.* 1992;8:6–19.
33. Cardona D, Cervera M, Fernández M, Gomis P, Martínez M, Peñero G, et al. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):81–107.
34. De Ulíbarri Pérez JI, González-Madroño Giménez A, González Pérez P, Fernández G, Rodríguez Salvanés F, Mancha Alvarez-Estrada A, et al. New procedure for the early detection and control of hospital malnutrition. *Nutr Hosp.* 2002;17(4):179–88.
35. Lama More R a, Moráis López A, Herrero Álvarez M, Carballo Chicano S, Galera Martínez R, López Ruzafa E, et al. Validation of a nutritional screening tool for hospitalized pediatric patients. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1429–36.
36. Alvarez J, Del Río J, Planas M, García Peris P, García de Lorenzo A, Calvo V, et al. SENPE-SEDOM document on coding of hospital hyponutrition. *Nutr Hosp.* 2008;23(6):536–40.
37. Jensen GL, Mirtallo J, Compber C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr.* 2010;29(2):151–3.
38. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(6):S39–70.
39. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918;4(12):370–3.
40. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):241–7.
41. Frankenfield D, Smith JS, Cooney RN. Validation of 2 approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(4):259–64.
42. Dickerson RN, Brown RO, Gervasio JG, Hak EB, Hak LJ, Williams JE. Measured energy expenditure of tube-fed patients with severe neurodevelopmental disabilities. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(1):61–8.
43. Butte NF, Wong WW, Treuth MS, Ellis KJ, O'Brian Smith E. Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):1078–87.
44. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: Resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984;40(1):168–82.

Introducción

La malnutrición en el paciente hospitalizado es el resultado de la compleja interacción entre enfermedad, alimentación y nutrición. Es importante entender la distinción entre malnutrición causada por desnutrición (inanición no complicada) o por sobre nutrición (obesidad), y la malnutrición relacionada con la enfermedad, ya que el éxito en el tratamiento de ésta última requiere tanto intervenciones nutricionales como médicas o quirúrgicas, pues las intervenciones nutricionales por sí solas no resuelven las anormalidades metabólicas relacionadas con la enfermedad o el traumatismo¹.

La malnutrición se relaciona con múltiples factores. Por un lado, la misma enfermedad puede comportar ingesta inadecuada de nutrientes por anorexia, dificultad para la ingesta, problemas de masticación, disfagia, mucositis o falta de autonomía para comer. También dificulta la digestión y la absorción de los alimentos, y puede incluso aumentar los requerimientos nutricionales, bien por estrés metabólico o por existir pérdidas más o menos importantes de nutrientes. Por otro lado, determinados

procesos diagnósticos o terapéuticos pueden asimismo contribuir al desarrollo de la desnutrición, bien porque se indique ayuno para realizar determinadas exploraciones, porque el paciente se encuentre en el postoperatorio o porque se le haya indicado reposo digestivo como parte del tratamiento de determinadas situaciones fisiopatológicas (pancreatitis, etc.)²⁻¹¹.

El 23% de los pacientes ingresados en un hospital español están en riesgo de desnutrición, ésto indica que la desnutrición constituye un problema de seguridad del paciente hospitalizado, ya que repercute sobre las complicaciones de la enfermedad principal motivo de ingreso, y de las asociadas, eleva el riesgo de infecciones, debilita la capacidad de respuesta al tratamiento y disminuye el grado de respuesta inmune. Todo ello se traduce en un incremento de los costes y la estancia hospitalaria. En España supone un aumento de 4 días de media de estancia hospitalaria, un aumento de 1.409 € por enfermo, en aquellos pacientes que ingresaron con riesgo a sufrir desnutrición, y de unos 6.000 € en enfermos que se desnutrieron durante la estancia hospitalaria respecto

a los que no presentaron desnutrición en ningún momento⁽¹²⁾.

El soporte nutricional especializado es un proceso de gran complejidad que ofrece múltiples oportunidades para la aparición de errores de medicación en sus distintas etapas: prescripción, formulación, elaboración, administración o monitorización del tratamiento⁽¹³⁾. Estudios previos sitúan la proporción de problemas relacionados con la nutrición clínica entre el 30 y el 60%⁽¹⁴⁾.

La nutrición parenteral está incluida en la clasificación de medicamentos de alto riesgo, ya que presenta una probabilidad elevada de causar daños graves a los pacientes en caso de utilización incorrecta⁽¹⁵⁾. La United States Pharmacopeia (USP) tiene registrados más de 2.500 errores relacionados con la NP en un periodo de 5 años. Más recientemente, se ha publicado 9 casos de muertes asociadas con la administración de mezclas de NP contaminadas por *Serratia marcescens*⁽¹⁶⁾. La Nutrición Enteral (NE), tampoco está exenta de complicaciones (mecánicas, infecciosas, gastrointestinales y metabólicas) y errores que afectan a la seguridad del paciente. La USP y ISMP comunicaron en un periodo de 6 años (2000-2006) 24 incidentes asociados a errores en la utilización de nutrición enteral, de los cuales el 33% correspondieron a sucesos centinela (daño permanente, situaciones potencialmente fatales, muerte)⁽¹⁷⁾.

Tampoco debe olvidarse la falta de sensibilización existente ante este problema por parte de los profesionales sanitarios, tanto por la escasa formación recibida en materia de nutrición, por el desconocimiento de la trascendencia que reviste la malnutrición en la evolución del paciente, como por la inexistencia de recursos para adoptar sistemas de soporte nutricional.

Todo ello provoca que no se apliquen las medidas de detección y de control oportunas de los pacientes con problemas nutricionales, la utilización inadecuada de los recursos de soporte nutricional existentes, el aumento de la morbimortalidad y el de los costes de su atención²⁻¹¹.

A pesar de las enormes dificultades metodológicas que pueden surgir en los estudios de intervención nutricional, existe evidencia de que la intervención nutricional puede mejorar la evolución clínica del paciente desnutrido y disminuir los gastos asociados a la enfermedad¹⁸⁻²⁰. La Resolución del Comité de Ministros del Consejo de Europa Sobre alimentación y atención nutricional en hospitales aprobada el 12 de noviembre de 2003 pone de manifiesto la importancia de la desnutrición en los hospitales así como medidas encaminadas a su prevención y tratamiento²¹.

De acuerdo con lo expuesto, y con el fin de maximizar los recursos disponibles, sería recomendable utilizar aplicativos informáticos que permitan realizar una valoración inicial encaminada a detectar precozmente los pacientes desnutridos o en riesgo de desarrollar desnutrición y ,posteriormente, realizar una valoración nutricional más específica e instaurar, si es preciso, un plan

de tratamiento nutricional. A pesar de que en nuestro entorno están disponibles varios programas informáticos relacionados con el soporte nutricional (Nutridata®, Kabisoft®, Nutriwin®, Multicomp®, Medical One^{®(22)(23)}), ninguno reúne todas las recomendaciones para el control integral de la desnutrición hospitalaria. A modo de ejemplo no presentan sistema de cribado nutricional para paciente adulto y/o pediátrico, y la gran mayoría de ellos no permiten obtener la información necesaria para realizar un control de calidad adecuado a la hora de obtener los indicadores de los diferentes procesos implicados.

Objetivos

1. Describir las características de un nuevo programa informático para la prescripción electrónica asistida de la nutrición parenteral y enteral.
2. Definir las diferentes ayudas a la prescripción implicadas en el proceso de soporte nutricional con el fin de estandarizar y protocolizar el soporte nutricional.
3. Describir las integraciones realizadas con la historia clínica electrónica del Hospital Comarcal de Inca.

Métodos

Para el desarrollo del aplicativo informático se tuvieron en cuenta las características que según el Grupo de Evaluación de Nuevas tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) entiende que debe reunir toda nueva tecnología aplicada al uso de los medicamentos²⁴, así como los estándares de práctica publicados por el grupo de trabajo de nutrición de la SEFH. De acuerdo con dichos estándares de calidad, las etapas o subprocesos asistenciales que debe contemplar el soporte nutricional son: cribado nutricional, valoración nutricional, plan de cuidados nutricionales, formulación, elaboración, administración, monitorización y finalización del tratamiento^{13,25}. A continuación se describen las características de cada subproceso junto con las diferentes ayudas a la prescripción implementadas.

El mapa del proceso asistencial del soporte nutricional de dicho aplicativo se inicia con la inclusión de los pacientes vía integración informática desde el servicio de admisión. Todo paciente se cribará dentro de las primeras 48 horas de ingreso.

El cribado nutricional seleccionado para el paciente adulto fue el NRS-2002²⁶ (Tabla 1) y FILNUT como filtro informático²⁷ (Tabla 2). Para el paciente pediátrico se seleccionó el sistema de cribado nutricional PYMS²⁸ (Tabla 3). En este apartado también se incluyó un método alternativo desarrollado por la British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN), para determinar talla del paciente basado en la distancia olecranon estiloides, la edad y el sexo del paciente²⁹.

Tabla 1. NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)

1. ¿IMC < 20,5?		Sí	No
2. ¿Pérdida de peso en los últimos 6 meses?		Sí	No
3. Disminución de la ingesta en la última semana?		Sí	No
4. ¿Enfermedad grave?		Sí	No
Si se responde afirmativamente alguna pregunta, continuar con la evaluación. Si la respuesta es NO en todas las preguntas, reevaluar a la semana.			
ESTADO NUTRICIONAL		GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD	
Ausente 0 puntos	Estado nutricional normal	Sin enfermedad 0 puntos	Requerimientos nutricionales normales
Leve 1 punto	Pérdida de peso > 5% en 3 meses o ingesta 50-75% requerimientos en la última semana	Leve 1 punto	Fractura de cadera, pacientes crónicos (cirrosis, EPOC, hemodiálisis, diabéticos, en la última semana oncológicos)
Moderado 2 puntos	Pérdida de peso > 5% en 2 meses o IMC 18,5-20,5 + deterioro estado general o ingesta 25-60% requerimientos última semana	Moderada 2 puntos	Cirugía mayor abdominal, ictus, neumonía grave, neoplasias hematológicas.
Grave 3 puntos	Pérdida de peso > 5% en 1 mes(> 15% en 3 meses) o IMC < 18,5 3 puntos + deterioro estado general o ingesta 0-25% requerimientos en la última semana	Grave 3 puntos	TCE, TMO, pacientes críticos
Se obtienen dos puntuaciones: una que refleja el estado nutricional y otra que valora la gravedad de la enfermedad. Estas puntuaciones deben sumarse para obtener la puntuación final, añadir 1 punto a la suma total si el paciente tiene una edad ≥70 años.			
Puntuación global:		< 3: reevaluación semanal	
		≥3: paciente en riesgo nutricional, iniciar plan de cuidados nutricionales	
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; TCE: traumatismo craneoencefálico; TMO: trasplante de médula ósea.			

Tabla 2. Filtros informáticos paciente adulto

Parámetro	FILNUT			
	Normal	Leve	Moderada	Grave
Albúmina g/dl	>3,5	3-3,49	2,50-2,99	<2,5
o proteínas totales g/dl	>6,4	5-6,3	4-4,9	< 4
o prealbúmina mg/dl	>18 (0)	15-17,9 (2)	10-14,9 (4)	< 10 (6)
Colesterol mg/dl	> 180 (0)	140-179 (1)	100-139 (2)	< 100 (3)
Linfocitos (%)	> 17 (0)	12-16,9 (1)	8-11,9 (2)	<8 (3)
Rango total	0-1	2-4	5-8	9-12
ALERTA desnutrición	Sin alerta o baja		Moderada	Alta
Riesgo nutricional (RN) FASE 2	Bajo		Moderado	Alto riesgo
(IPN) Para pacientes que se someterán a cirugía digestiva				
Ecuación	IPN (%) = 150 – (16,6 * Alb) – (0,78*PCT) – (0,2*Tf)			
Rango	< 40%		40-49 %	≥ 50%
Riesgo nutricional	Bajo riesgo		Mediano riesgo	Alto riesgo
Variables	Alb: Albúmina expresada en g/dL. PCT: Pliegue cutáneo tricípital en mm. Tf: Transferrina expresada en mg/100 ml.			

Si el paciente adulto no está en riesgo nutricional la aplicación no volverá a solicitar el cribado hasta dentro de una semana, siempre y cuando no exista un score de riesgo FILNUT; y en el paciente pediátrico dependerá de la puntuación del score PYMS (Tabla 3).

Los pacientes adultos con riesgo nutricional son valorados de acuerdo con el registro valoración nutricional (Tabla 4) y para el paciente pediátrico de acuerdo con las recomendaciones de Asociación Española de Pediatría (AEPED) (Tabla 5)^{25,30}.

Si el paciente no está desnutrido el programa lo clasifica como paciente sin riesgo nutricional.

En aquellos pacientes que presentan desnutrición se define el plan de cuidados nutricionales, dotado de un sistema de alarmas, que informa si se superan los límites de aportes de los diferentes nutrientes (Tablas 6 y 7), y de la idoneidad de la vía de administración elegida de acuerdo con la duración del soporte nutricional especializado estimada (Tabla 8). Si durante los cálculos de los requerimientos la osmolaridad calculada para una nutrición parenteral es superior a 800 mOsm/L, el aplicativo indicará que la nutrición parenteral debe ser administrada por vía central. En las vías centrales, excepto en

la umbilical de pediatría, se podrá seleccionar derecha o izquierda.

Tras establecer el plan de cuidados, se procederá a la validación de la prescripción por parte del farmacéutico.

En el caso específico de las nutriciones parenterales, de acuerdo con las presentaciones de las nutriciones tricamerales, bicamerales y sueros incluidos en la base de datos del programa junto con las condiciones de estabilidad que debe recoger toda preparación (Tabla 9)³¹⁻³³, el programa genera automáticamente la preparación que se ajusta más a dichas condiciones. Si por criterio clínico se decidiese modificar dicha elaboración, ésta puede ser chequeada de nuevo con el fin de determinar su estabilidad físico-química. En caso de existir alguna incompatibilidad físico-química el programa alerta mediante las alarmas pertinentes.

Una vez seleccionada la preparación a elaborar se generan las correspondientes hojas de preparación y etiquetas, con el "modus operandi", donde se indican: datos de identificación del paciente, localización del paciente (cama, servicio), fecha de elaboración, volúmenes de las distintas soluciones que permiten establecer el orden de adición a la bolsa, identificación de los productos

Tabla 3. Sistema Cribado Nutricional PYMS.

			PUNTUACION
1. ¿EL VALOR DEL IMC ES INFERIOR AL DE REFERENCIA?	NO		0
	SI		2
2. ¿HA PERDIDO PESO RECIENTEMENTE?	NO		0
	SI		
		PERDIDA DE PESO NO INTENCIONADA ROPA HOLGADA BAJA GANANCIA DE PESO (SI < 2 AÑOS)	1
3. ¿SE HA REDUCIDO LA INGESTA AL MENOS DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA?	NO	INGESTA ORDINARIA	0
	SI		
		DISMINUCIÓN INGESTA ORDINARIA AL MENOS LA ÚLTIMA SEMANA	1
		SI NO INGESTA (O PEQUEÑOS SORBOS O ALIMENTOS) AL MESNO LA ÚLTIMA SEMANA	2
4. ¿SE VERÁ AFECTADA LA INGESTA AL MENOS DURANTE LA PRÓXIMA SEMANA DEBIDO A LA CAUSA DE INGRESO?	NO		0
	SI		
		POR LO MENOS DURANTE LA PRÓXIMA SEMANA DISMINUCIÓN INGESTA Y/O AUMENTO DE LOS REQUERIMIENTOS Y/O AUMENTO DE PÉRDIDAS	1
		SI NO INGESTA (O PEQUEÑOS SORBOS O INGESTA) AL MENOS LA PRÓXIMA SEMANA	2
PUNTUACION GLOBAL:-		0: REPETIR PYMS EN UNA SEMANA	
		1: REPETIR PYMS EN 3 DÍAS	
		≥2: VALORACION NUTRICIONAL + REPETIR PYMS EN UNA SEMANA	

Tabla 4. Registro de la Valoración Nutricional paciente adulto

HISTORIA CLÍNICA	Enfermedad principal		Enfermedades secundarias	
HISTORIA NUTRICIONAL	Ingesta inadecuada Absorción inadecuada	Factores de riesgo:	ALERGIAS ALIMENTARIAS	
		Aumento de las necesidades Aumento de pérdidas Cambios en la ingesta	Alergia al huevo Alergia a la soja Otras:	
HISTORIA FARMACOLÓGICA PREVIA (incluir hierbas medicinales y parafarmacia)		ALERGIAS FARMACOLÓGICAS Látex Heparina Otras:		
EXPLORACIÓN FÍSICA	Examen físico			
	Déficits vitamínicos			
	Capacidad funcional:	Trabajo limitado	Deambula	Encamado
PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	Porcentaje de pérdida de peso con respecto al tiempo	Índice de masa corporal (IMC)		
	Riesgo de desnutrición grave: • ≥ 15% en 7-12 meses • 10% en 6 meses • 7,5-10% en 3 meses • 5-7,5% en un mes • 2,5-5% en 2 semanas	IMC < 16: Desnutrición grave IMC 16-16,9: Desnutrición moderada IMC 17-18,5: Desnutrición leve IMC 18,6-25: Normalidad IMC 25,1-29,9: Sobrepeso IMC 30-34,9: Obesidad clase I IMC 35-39,9: Obesidad clase II IMC ≥ 40: Obesidad clase III		
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS		D. leve	D. moderada	D. grave
Albumina (g/dl)		3,5-2,8	2,7-2,1	< 2,1
Linfocitos (n.º/mm ³)		2.000-1.200	1.200-800	< 800
Colesterol (mg/dl)		179-140	139-100	< 100
INTERACCIONES MEDICAMENTO-NUTRIENTE				
RESULTADO	Paciente normonutrido (código diagnóstico)			
	Paciente en riesgo nutricional			
	Desnutrición calórica. Marasmo (263.9)			
	Desnutrición proteica. Kwashiorkor (260)			
	Desnutrición energético-proteica grave (262)			
	Desnutrición energético-proteica moderada (263.8)			
Desnutrición energético-proteica leve (263.8)				

por lotes, códigos datamatrix para garantizar la identificación de productos y trazabilidad, firma del farmacéutico responsable, firma del personal elaborador, lote de elaboración y número de referencia.

Por último, el personal de enfermería valida la administración identificando el paciente y la preparación mediante la lectura de los códigos de barras (pulsera del paciente) y datamatrix (nutrición), respectivamente, permitiendo determinar si tanto la preparación como el paciente son los correctos.

Además se pueden notificar las complicaciones que pueden aparecer durante la administración documentando las causas y las acciones realizadas (Tabla 10).

Para la monitorización del tratamiento se incluyó en el programa un apartado de recogida de constantes vitales (tensión sistólica, tensión diastólica, temperatura, fre-

cuencia cardíaca, saturación parcial de oxígeno), balance hídrico y registro de analíticas.

En cuanto a la finalización del tratamiento se determinó como posibles causas las siguientes opciones: alta hospitalaria, exitus, transición oral o enteral, pérdida de vía, indisposición, empeoramiento del estado u otros. En este último caso existe un apartado de notas para poder especificar qué causa ha sido el motivo de la finalización del tratamiento.

Para la obtención de los indicadores de calidad, se optó por crear un módulo para realizar consultas a la base de datos del aplicativo para generar los indicadores que se estimen oportunos, ya que permite relacionar todas las variables recogidas en subprocesos así como todas las ayudas a la prescripción implementadas.

Tabla 5. Registro de la Valoración Nutricional paciente pediátrico

HISTORIA CLÍNICA	Enfermedad principal		Enfermedades secundarias	
HISTORIA NUTRICIONAL	Ingesta inadecuada	Aumento de las necesidades	ALERGIAS ALIMENTARIAS	
	Absorción inadecuada	Aumento de pérdidas	Alergia al huevo	
		Cambios en la ingesta	Alergia a la soja	
			Otras:	
HISTORIA FARMACOLÓGICA PREVIA (incluir hierbas medicinales y parafarmacia)		ALERGIAS FARMACOLÓGICAS		
		Látex		
		Heparina		
		Otras:		
PHYSICAL EXAMINATION	Examen físico			
	Déficits vitamínicos			
	Capacidad funcional:	Trabajo limitado	Deambula	Encamado
PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	Porcentaje de pérdida de peso con respecto al tiempo		Índice masa corporal:	
	Riesgo de desnutrición grave:		Desnutrición grave: Percentil IMC < 2	
	• ≥ 15% en 7-12 meses		Desnutrición moderada: Percentil IMC=3	
	• 10% en 6 meses		Desnutrición leve: Percentil IMC = 10-15.	
• 7,5-10% en 3 meses		Perímetro braquial y pliegue tricipital:		
• 5-7,5% en un mes		Desnutrición: percentil < 15.		
• 2,5-5% en 2 semanas		Perímetro craneal (<3 años): Desnutrición <P15		
PACIENTE PEDIATRICO PARÁMETRO (5-16 años) Lama Mor y col.		D. leve	D. moderada	D. grave
ALBÚMINA (g/dl)		3.5-2.8	2.7-2.1	<2.1
TRANSFERRINA (mg/dL)		200-150	150-100	<100
PREALBÚMINA (mg/dL)		17-11.5	11-5.5	<5.5
INTERACCIONES MEDICAMENTO-NUTRIENTE				
RESULTADO	Paciente normonutrido (código diagnóstico)			
	Paciente en riesgo nutricional			
	Desnutrición calórica. Marasmo (263.9)			
	Desnutrición proteica. Kwashiorkor (260)			
	Desnutrición energético-proteica grave (262)			
	Desnutrición energético-proteica moderada (263.8)			
Desnutrición energético-proteica leve (263.8)				

Resultados

- El programa informático desarrollado se caracteriza por:
- Permitir el cribado nutricional de todos los pacientes, desde el ingreso hasta el alta hospitalaria, siendo la monitorización 24 horas los 365 días del año con cribados seriados hasta el alta hospitalaria.
 - Incorporar sistemas de cribado nutricional automáticos (FILNUT) (Tabla 2), y de entrevista (NRS 2002 y PYMS) (Tablas 1 y 3), haciendo más eficiente el proceso.
 - Incorporar el método indirecto de determinación de la altura de BAPEN, de interés sobre todo en pacientes encamados.
 - Permitir el cálculo de los requerimientos energéticos en función del estrés metabólico y las característi-

cas del paciente (parálisis cerebral, embarazo, bajo peso...) (Tablas 6 y 7).

- Proveer de diferentes ayudas a la prescripción en función de la evolución del paciente.
- Incluir un sistema de trazabilidad de las materias primas y las preparaciones estériles elaboradas, mediante sistema de codificación datamatrix así como de los pacientes mediante la impresión de pulseras identificativas.
- Permitir un control de estabilidad de las preparaciones de acuerdo con la información incluida en la base de datos del aplicativo (Tabla 9).
- Prevenir errores en la elaboración de las nutriciones parenterales al generar la hoja de preparación con el orden correcto de aditivación de los componentes, evitando la inestabilidad de la misma.

Tabla 6. Plan de cuidados nutricionales en el paciente adulto**Requerimientos energéticos**

GEB: gasto energético basal

$$GET \text{ (kcal)} = GEB \text{ ó } GER \times FA \times FE$$

GER: gasto energético en reposo

Para determinar los requerimientos energéticos, en el paciente adulto, todos los cálculos se realizan con el peso actual del paciente, con las excepciones siguientes:

— Pacientes obesos (peso actual > 20% del peso ideal o $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$): Se utilizará peso corporal ajustado ($PCA = (\text{peso ideal} + 0,25 [\text{peso real} - \text{peso ideal}])$), salvo en las ecuaciones en las que específicamente se indique el empleo del peso real. Para determinar el peso ideal se utilizará la ecuación de Lorentz:

- Varón: peso ideal (kg) = talla (cm) – 100 – (talla [cm] – 150)/4
- Mujer: peso ideal (kg) = talla (cm) – 100 – (talla [cm] – 150)/2

— Pacientes desnutridos con $IMC < 18 \text{ kg/m}^2$: Se utilizará el peso real, hasta considerar mínimo el riesgo de síndrome de realimentación; a partir de entonces se utilizará el peso ideal.

Fórmula predictiva**Ecuación**

Harris y Benedict (HB) ³⁹ Para estimar el gasto energético total, debe multiplicarse por un factor de corrección (1,3-1,5) Puede usarse en ancianos	<ul style="list-style-type: none"> • Varón: $GEB = 66,47 + (4,8 \times \text{altura [cm]}) + (13,75 \times \text{peso[kg]}) - (6,75 \times \text{edad [años]})$ • Mujer: $GEB = 655 + (1,85 \times \text{altura [cm]}) + 9,56 \times \text{peso kg}) - (4,67 \times \text{edad [años]})$
Mifflin-St. Peor ⁴⁰ Adultos con normopeso u obesos (peso real) no críticos Cálculo del GER (gasto energético en reposo) = $1,1-1,3 \times GEB$	<ul style="list-style-type: none"> • Varón: $GEB = 9,99 \times \text{peso} + 6,25 \times \text{altura} - 4,92 \times \text{edad} + 5$ • Mujer: $GEB = 9,99 \times \text{peso} + 6,25 \times \text{altura} - 4,92 \times \text{edad} - 161$
Penn State ⁴¹ Pacientes críticos en ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> • $HB \times 0,85 + \text{ventilación minuto (l)} \times 33 + \text{temperatura corporal máxima (grados centígrados)} \times 175 - 6.433$
Arligton ⁴² Parálisis cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • $GER = 15,8 \times \text{MLG} + 460$ • Varón: $\%MLG = 0,735 + (\text{suma PCT} + \text{PCP (mm)}) + 1$ • Mujer: $\%MLG = 0,610 + (\text{suma PCT} + \text{PCP (mm)}) + 5,1$
Butte ⁴³ Embarazadas	<ul style="list-style-type: none"> • $IMC < 20$ preembarazo $GER = GEB + (8,8 \times \text{semana gestacional})$ • $IMC 20-26$ preembarazo $GER = GEB + (9,5 \times \text{semana gestacional})$ • $IMC > 26$ preembarazo $GER = GEB + (16,3 \times \text{semana gestacional})$
Roza y Shizgal ⁴⁴ Bajo peso ($IMC < 18 \text{ kg/m}^2$)	<ul style="list-style-type: none"> • Varón: $13,397 \times \text{peso (kg)} + 4,799 \times \text{estatura (cm)} - 5,677 \times \text{edad (años)} + 88,362$ • Mujer: $3,098 \times \text{estatura (cm)} + 9,247 \times \text{peso (kg)} - 4,330 \times \text{edad (años)} + 447,593$

Factor Actividad (FA)

Reposo en cama: 1,0
Movimiento en cama: 1,2.
Deambulación: 1,3

Factor Enfermedad (FE)

Cirugía complicada (mayor): 1,25-1,40. Gran quemado: 2,10.
Cirugía programada (menor): 1,20. Infecciones: 1,25-1,45.
Desnutridos en general: 1,00. Leucemia: 1,34.
Enfermedad hepática: 1,00-1,17. Linfomas: 1,25.
Enfermedad inflamatoria intestinal: 1,05 en Pancreatitis: 1,10 (crónica) y 1,12 (aguda). 1,20 si hay abscesos.
Trasplantes: 1,20. Quemaduras: 1,60.
Traumatismos: 1,35. Sepsis: 1,35-1,60.
Tumores sólidos: 1,20 en hospitalizados y 1,00 en ambulatorios estables.
En todos los casos, además tendremos que añadir un FE de 1,1 por cada grado por encima de 37°C.

Requerimientos proteicos (g proteína/kg/día): Se calcularán en función de la patología de base y la situación del paciente. Ya que para alcanzar el máximo aprovechamiento de nitrógeno en los procesos de síntesis proteica la relación de calorías no proteicas/gramo de proteína deberá ser la adecuada. De ahí que en fases de estrés, la relación kcal no proteicas/g de nitrógeno será de 90-100; en pacientes con insuficiencia renal 160-200 y 120-160 en el resto de situaciones.

Requerimientos proteicos basales:	0,8-1 g/kg/día
Pacientes catabólicos	1-2 g/kg/día
Insuficiencia renal	0,6-1 g/kg/día
Insuficiencia renal + diálisis	1-1,5 g/kg/día
Insuficiencia renal + hemodiafiltración continua	1,5-2,5 g/kg/día
Hepatopatías	0,6-1,5 g/kg/día

Tabla 6 (cont.). Plan de cuidados nutricionales en el paciente adulto

Requerimientos proteicos (g proteína/kg/día):		
Obesos (IMC 30-40 kg/m ²)	2 g/kg Pideal/día	
Obesos (IMC > 40 kg/m ²)	2,5 g/kg Pideal/día	
Requerimientos lipídicos:		
Aporte 1-2,5 g/kg/día. La proporción recomendada de lípidos es del 30-40% de las calorías no proteicas.		
Requerimientos hidratos de carbono (glucosa):		
Aportes de glucosa 4-7 g/kg/día. No superar la velocidad de infusión de 5 mg/kg/min. La proporción recomendada de glucosa es del 60-70% de las calorías no proteicas.		
ELECTROLITO	REQUERIMIENTO/kg de peso	DOSIS
SODIO	1-2 mEq/kg	80-150 mEq
POTASIO	0,5-1 mEq/kg	40-100 mEq
CLORO	1,5-2 mEq/kg	50-150 mEq
CALCIO	0,15-0,3 mEq/kg	10-15 mEq
MAGNESIO	0,25-0,35 mEq/kg	8-20 mEq
FÓSFORO	0,14 mmol/kg+ajustes según aportes de energía y nitrógeno; función renal	20-40 mmol
ACETATO	Cantidad necesaria para mantener el equilibrio ácido base	
Requerimientos oligoelementos		
	AMA/NAG	
Cromo	10-15 µg	
Cobre	0,5-1,5 mg	
Manganeso	0,3-0,5 mg*	
Selenio	60-100 µg*	
Cinc	20-60 µg*	
	2,5-5 mg	
*Recomendaciones ASPEN		
Requerimientos vitaminas		
Vitaminas liposolubles		
	AMA/NAG	FDA
A (retinol)	3.300 UI	3.300 UI
D (ergocalciferol)	200 UI	200 UI
E (alfatocoferol)	10 mg	10 mg
K (filoquinona)	100 µg	150 µg
Vitaminas hidrosolubles		
Tiamina (B1)	3 mg	6 mg
Riboflavina (B2)	3,6 mg	3,6 mg
Piridoxina (B6)	4 mg	6 mg
Cianocobalamina (B12)	5 µg	5 µg
C (ácido ascórbico)	100 mg	200 mg
Ácido fóico	400 µg	600 µg
Nicotinamida	40 mg	40 mg
Ácido pantoténico	15 mg	15 mg
Biotina	60 µg	60 µg
Requerimientos líquidos: Holliday y Segar.	Edad < 50 años Volumen = 1.500 ml + 20 ml × (peso corporal (kg)– 20)	
En caso de hipertermia a estos cálculos el aplicativo adiciona la reposición de las pérdidas ocasionadas, estimadas en 360 ml/24 h por cada grado centígrado que supera los 37 °C.	Edad > 50 años Volumen = 1.500 ml + 15 ml × (peso corporal (kg)– 20)	

Tabla 7. Plan de cuidados nutricionales en el paciente pediátrico

Ecuaciones de predicción para el cálculo de los requerimientos energéticos (kcal/día)					
Requerimientos energéticos totales (kcal/día): GER x factor (1,1-1,2)					
Cálculo del GER		Con el peso	Con el peso y la talla	OMS	
Niños	0-3 años***	59,48 x P - 30,33	0,167 x P + 1517,4 x T - 617,6	60,9 x P - 54	
	3-10 años	22,7 x P + 505	19,6 x P + 130,3 x T + 414,9	22,7 x P + 495	
	10-18 años	13,4 x P + 693	16,25 x P + 137,2 x T + 515,5	17,5 x P + 651	
Niñas	0-3 años***	58,29 x P - 31,05	16,25 x P + 1023,2 x T - 413,5	61 x P - 51	
	3-10 años	20,3 x P + 486	16,97 x P + 161,8 x T + 371,2	22,4 x P + 499	
	10-18 años	17,7 x P + 659	8,365 x P + 465 x T + 200	12,2 x P + 746	
P = peso (kg); T=talla (m)					
Requerimientos energéticos en situaciones especiales:					
		Con el peso	Con el peso y talla:		
***Lactantes < 9 kg peso	GET (kcal/día)	[98,07 x P (kg)] - 121,73	[10,66 x T (cm)] + [73,32 x P (kg)] - 635,08		
	GER (kcal)	[84,5 x P (kg)] - 117,33	[10,12 x T (cm)] + [61,02 x P (kg)] - 605,08		
Críticos	GET=[(17 x edad en meses) + (48 x P en kg) + (292 x Tª corporal en °C) - 9677] x 0,239.				
Adolescentes obesos	Varón	[16.6 x P real (Kg)] + [77 x T (metros)] + 572			
	Mujer	[7,4 x P real (Kg)] + [482 x T (metros)] + 217			
Requerimientos proteicos: Gramo proteína/Kg peso /día (paciente estable)					
EDAD	LIMITES		RECOMENDACIONES		
Recién nacido pretérmino	1,5-4		2,5-3,5		
Recién nacido a término	1,5-3		2,3-2,7		
2º mes - 3 años	1-2,5		2-2,5		
3-5 años	1-2*		1,5-2		
6-12 años	1-2*		1-1,5		
Adolescentes	1-2		1-1,5		
*En pacientes críticos se puede aumentar hasta 3 g/kg/día					
Requerimientos lipídicos:					
EDAD	APORTES MAX g/kg/d		RITMO INFUSION g/kg/hora		
LACTANTES (INCLUIDOS RNPT)	3-4		0,13-0,17		
NIÑOS	2-3		0,08-0,13		
Requerimientos hidratos de carbono (glucosa):					
EDAD	DOSIS INICIAL g/kg/d		DOSIS MÁXIMA g/kg/d		
RNPT	6-12		16-18		
LACTANTES < 2 AÑOS	7-10		16-18		
RESTO EDADES	4-7		10-14		
ELECTROLITO	FT		FI	FE	
SODIO (mEq/kg/día)	RNT	0-3 (5)**	2-5	2-3	
	RNPT>1,5 kg	0-3 (5)**	3-5	3-5 (7)**	
	RNPT<1,5 kg	0-3 (5)**	2-3 (5)**	3-5 (7)**	
	>1º mes		2-3		
POTASIO (mEq/kg/día)	RNT	0-2	1-3	1,5-3	
	RNPT>1,5 kg	0-2	1-3	2-5	
	RNPT<1,5 kg	0-2	1-2	2-5	
	>1º mes		1-3		
**Fase poliúrica (valores entre paréntesis)					
	RNPT (/kg/día)	RN (/kg/día)	<1 AÑO (/kg/día)	1-11 AÑO (/kg/día)	12-15 AÑOS (/kg/día)
CALCIO (mEq)	2-4,5	2-3	1-,12	0,5-1	0,2-0,4
FOSFORO (mmol)	1,3-2,25	1-1,5	0,3-1	0,25-0,7	0,16-0,3
MAGNESIO (mEq)	0,25-0,6	0,25-0,5	0,25-0,5	0,25-0,5	0,2-0,4
Para conseguir una mejor retención fosfo-cálcica se recomienda una relación calcio:fósforo molar de 1,1-1,3/1 o una relación por peso de 1,3-1,7/1. Calcio: 1 mM=40 mg=2 mEq (gluconato 10%: 100 mg=9 mg Ca) Fósforo: 1 mM=31 mg=2 mEq (relación calcio/fósforo = 1,1-1,3/1) Magnesio: 1 mM=24 mg=2 mEq					

Tabla 7 (cont.). Plan de cuidados nutricionales en el paciente pediátrico

Requerimientos oligoelementos			
	RNPT ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	RNT-1 año ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	Resto edades ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)
CROMO	0,2	0,2	0,2 (máx. 5 $\mu\text{g}/\text{día}$)
HIERRO	100	100	1 mg/día
COBRE ^a	20	20	20 (máx. 300 $\mu\text{g}/\text{día}$)
MANGANESO ^a	1	1	1 (máx. 50 $\mu\text{g}/\text{día}$)
SELENIO	2	2	2 (máx. 30 $\mu\text{g}/\text{día}$)
CINC ^b	400	250 < 3meses 100 > 3meses	50 (máx. 5000 $\mu\text{g}/\text{día}$)
MOLIBDENO	0.25	0.25	0.25 (máx 5 $\mu\text{g}/\text{d}$)
YODO	1	1	1 (máx 50 $\mu\text{g}/\text{d}$)

^a En pacientes con colestasis hay riesgo de acumulación de cobre y manganeso, por lo que se aconseja realizar una reducción en su aporte.

^b Al margen de las necesidades basales, se requieren aportes adicionales de cinc en situaciones de pérdidas intestinales, a dosis de 2 mg/kg de pérdidas, hasta un máximo de 6-12 mg/día.

En pacientes con enfermedades renales se deben limitar los aportes de: selenio, molibdeno y cromo.

Requerimientos vitaminas

Vitaminas liposolubles

	RNPT (DOSIS/KG/DÍA)	Lactante-niños (DOSIS DÍA)
A (retinol)	700-1.500 UI	1.500-2.300 UI
D (ergocalcoferol)	40-160 UI	400 UI
E (alfatocoferol)	3,5 mg	7-10 mg
K (filoquinona)	8-10 μg	50-200 μg

Vitaminas hidrosolubles

Tiamina (B_1)	0,35-0,5 mg	1,2 mg
Riboflavina (B_2)	0,15-0,2 mg	1,4 mg
Piridoxina (B_6)	0,15-0,2 mg	1 mg
Cianocobalamina (B_{12})	0,3 μg	1 μg
C (Ácido ascórbico)	15-25 mg	80-100 mg
Ácido fólico	56 μg	140 μg
Niacina	4-6,8 mg	17 mg
Ácido pantoténico	1-2 mg	5 mg
Biotina	5-8 μg	20 μg

REQUERIMIENTOS HÍDRICOS: En pacientes pediátricos el programa tendrá en cuenta si el paciente ha nacido a término (RNT) o pretérmino (RNPT), de forma que los aportes hídricos se ajustarán a su fase de adaptación postnatal. Se contemplan tres momentos especiales (ver requerimientos tabla adjunta):

1) Fase de transición (FT), inmediata al nacimiento (primeros 3-6 días).

2) Fase intermedia (FI), de duración 5-15 días.

3) Fase de crecimiento (FE) > 15 días.

	FT	FI	FE
RNT(ml/kg/día)	60-120	140	140-170
RNPT(ml/kg/día) > 1500 g	60-80	140-160	140-160
RNPT(ml/kg/día) < 1500 g	80-90	140-180	140-180

A PARTIR DEL 1º MES DE EDAD

1º MES-AÑO /kg/día (más pérdidas)	100 mL		
	< 10 kg	100 ml/kg	
1º AÑO-12 AÑOS/kg/día (más pérdidas)	10-20 kg	1000 ml (primeros 10 kg) + 50 ml/kg por encima de los 10 kg	
	> 20 kg	1500 ml (primeros 20 kg) + 20 ml/kg por encima de los 20 kg (máx 2000-2500 mL/24h)	

RNPT: Recién nacido pretérmino

RNT: Recién nacido a término

Tabla 8. Vías de administración

VÍA	TIPO	DURACION PREVISTA	PEDIATRIA	ADULTO
PARENTERAL	CENTRAL	7-28 DÍAS	YUGULAR INTERNA YUGULAR EXTERNA SUBCLAVIA HUMERAL HUMBILICAL FEMORAL SAFENA	YUGULAR INTERNA SUBCLAVIA FEMORAL
	PERIFÉRICA < 800 mOsm/L	< 7 DÍAS		BASÍLICA CEFÁLICA
ENTERAL	SONDAS	< 28 DÍAS	SONDA OROGÁSTRICA SONDA NASOGÁSTRICA SONDA NASODUODENAL SONDA NASOYEYUNAL	
	OSTOMÍAS	>28 DÍAS	GASTROSTOMIA YEYUNOSTOMIA GASTROYEYUNOSTOMIA	

Tabla 9. Estabilidad físico-química de las preparaciones

MACRONUTRIENTES					
AMINOÁCIDOS (%)		GLUCOSA (%)		LÍPIDOS (%)	
2-may		may-34		1,5-5	
ELECTROLITOS (mezclas ternarias)					
POTASIO	100 mEq/l	SODIO	180 mEq/l	MAGNESIO	15 mEq/l
CALCIO (mEq/l) + FOSFATO (mmol/l)		≤30 mEq/l			
ACETATO		85 mEq/l (no incluye acetato de las soluciones de aminoácidos).			
COMPATIBILIDAD CALCIO/FOSFATO					
En función del volumen en el que se añade el calcio y de la naturaleza química de los elementos.					
NATURALEZA QUÍMICA CALCIO/FOSFATO INORGÁNICA					
		LÍMITES			
AMINOÁCIDOS (%)		> 1,5	1-1,5	< 1	
CALCIO (mEq/l)				Sólo CALCIO	
+				o	
FÓSFORO (mmol/l)		≤30	≤20	sólo FÓSFORO	
NATURALEZA QUÍMICA FOSFATO ORGÁNICA (glicerofosfato sódico)					
AMINOÁCIDOS (%)		< 0,5	0,5-1,25	1,25-2,5	≥2,5
CALCIO (mmol/l)		Sólo CALCIO	20	35	56
		o			
FOSFATO (mmol/l)		sólo FÓSFORO	25	30	48

- Documentar las complicaciones del proceso de administración, orientando al personal de enfermería sobre las posibles causas, y ofreciendo las actuaciones a seguir para corregirlas (Tabla 10).
- Prevenir errores de administración al permitir la impresión de pulseras de pacientes controlando el proceso mediante la lectura del código datamatrix de la muestra y el código de barras de la pulsera del paciente.
- Incorporar un módulo estadístico que permite extraer toda la información necesaria para elaborar el cuadro de mandos de una unidad de nutrición, de acuerdo con los estándares publicados.

Tabla 10. Administración

COMPLICACIONES	CAUSAS	ACTUACIONES
MECÁNICAS		
Erosiones	Inadecuada colocación de la sonda Calibre inapropiado de la sonda	Comprobar/Modificar la colocación de la sonda Utilizar sondas de calibre inferior
Aspiración	Inadecuada colocación de la sonda Calibre inapropiado de la sonda Posición inadecuada del paciente	Comprobar/Modificar la colocación de la sonda Utilizar sondas de calibre inferior Eleva más de 30' el cabecera de la cama o paciente semisentado
Obstrucciones	Mantenimiento inadecuado Textura no apropiada de los productos	Limpiar adecuadamente la sonda Evitar grumos en el alimento.
Irritación de la piel en ostomías	Pérdida de alimentos o jugos digestivos	Medidas higiénicas
GASTROINTESTINALES		
Molestias abdominales	Exceso de velocidad en la infusión Temperatura inadecuada de las fórmulas Problemas de malabsorción	Disminuir el ritmo de los bolos o administración continua Administrar la dieta a temperatura ambiente Eliminar de la dieta el componente malabsorbido
Náuseas y vómitos	Exceso de velocidad en la infusión Exceso de contenido en grasas Retención gástrica	Disminuir el ritmo de los bolos o administración continua Disminuir el aporte graso, <30-40% del total de calorías. Administrar fórmulas isotónicas. Valorar uso de antieméticos
Diarrea	Contaminación del preparado Medicación concomitante (ej. Antibióticos, antiácidos con Mg) Hipoalbuminemia grave Exceso de fibra en la dieta Inadecuada velocidad de infusión Hiperosmolaridad de la fórmula Malabsorción o intolerancia a alguno de los componentes de la dieta Temperatura inadecuada de la fórmula Sonda rebasa el píloro	Medidas higiénicas y adecuada conservación dietas Modificar la medicación, si es posible. En caso contrario, administrar antidiarreicos Administrar fórmulas isotónicas Disminuir el aporte de fibra en la dieta o modificar el tipo de fibra Disminuir el ritmo de los bolos o administración continua Reducir la osmolaridad de la fórmula. Valorar antidiarreicos Eliminar de la dieta el componente malabsorbido o no tolerado (ej. Fórmulas sin lactosa) Administrar la dieta a temperatura ambiente Comprobar/Modificar colocación de la sonda
Estreñimiento	Impactación de fecalomas Escaso aporte de fibra Falta de actividad física Medicación concomitante Falta de hidratación adecuada	El Tacto rectal y extracción Administrar dieta enriquecida en fibra Si es posible, incrementar el ejercicio físico (Deambulación) Modificar la medicación, si es posible Incrementar el aporte de líquidos
INFECCIOSAS		
Neumonía	Por aspiración	Verificar colocación y calibre de la sonda
Otras infecciones	Insuficientes medidas higiénicas del material o de las dietas Inadecuada conservación de las dietas	Adoptar medidas higiénicas (limpieza personal y de material) Controlar la adecuada conservación de las dietas
METABÓLICAS		
Hiper glucemia	Procesos asociados, ej. Diabetes "Rebote" por la realimentación	Ajustar aporte en función de la glucemia. Valorar fármacos Control de la glucemia hasta su estabilización
Hipo glucemia	Retirada brusca de la nutrición	Retirada paulatina de la dieta. Aporte de glucosa
Deshidratación	Insuficiente aporte hídrico Excesiva pérdida de líquidos Utilización de dietas hipertónicas	Aporte hídrico ajustado según balance hídrico, control de peso, de osmolalidad, de urea y de creatinina. Aporte hídrico adecuado y vigilancia de pérdidas anormales. Aporte hídrico adecuado y administración de fórmulas isotónicas
Niveles inadecuados de electrolitos	Composición inadecuada de la dieta Exceso de pérdidas (ej. diarrea) Medicación concomitante (especialmente insulina, diuréticos)	Controlar niveles en sangre y adecuar la composición de la dieta Tratar la causa del exceso de pérdidas Replantear el tratamiento, si es posible. Controlar niveles séricos
PSICOSOCIALES		
Dificultades de adaptación a la situación	Cambio de imagen corporal Incapacidad de degustar alimentos	Información. Diálogo. Apoyo psicológico

- Contemplar la multidisciplinaria de los procesos, definiendo diferentes accesos de acuerdo con el perfil del usuario: médico, farmacéutico, dietista, enfermería unidad y enfermería farmacia.
- Generar informes de alta con el resumen de todas las complicaciones presentadas y las respectivas actuaciones realizadas, junto con el resultado del soporte nutricional especializado.
- Permitir una integración con la historia clínica electrónica (balance hídrico y constantes vitales), censo hospitalario y laboratorio de análisis clínicos.

En cuanto a las integraciones, en el caso específico del hospital Comarcal de Inca, se utilizan el conjunto de estándares para el intercambio electrónico de información clínica HL7 versión 2.5. Se integra con la historia clínica del centro: constantes vitales (tensión sistólica, tensión diastólica, temperatura, frecuencia cardíaca, saturación parcial de oxígeno), servicio análisis clínicos (hemograma y bioquímica) y de admisión (ingreso, traslado y alta hospitalaria).

Discusión

El Instituto de Medicina (IOM) propone, como objetivos de calidad en la asistencia sanitaria, la seguridad del paciente, efectividad, eficiencia, orientación al paciente, oportunidad y equidad. Estos objetivos se corresponden o se relacionan, respectivamente, con los procesos del soporte nutricional especializado que se han incorporado en el aplicativo: cribado nutricional, formulación de las preparaciones, valoración del estado nutricional y plan de cuidados nutricionales, gestión y dispensación¹³.

En la literatura científica existen diferentes sistemas de cribado nutricional automatizados para pacientes adultos, CONUT y FILNUT, los cuales permiten la detección sistemática e identificación precoz de pacientes desnutridos al ingreso hospitalario y durante su hospitalización. En el aplicativo desarrollado se ha implementado el sistema FILNUT debido a que al analizar en el ingreso del paciente la relación existente entre el riesgo nutricional detectado por este método de cribado, la mortalidad, estancia hospitalaria y la tasa de reingresos, presentó una sensibilidad del 92,3%, un valor predictivo positivo del 94,1%, una especificidad del 91,2%, y una concordancia (índice kappa, estimado frente a un estándar de oro de valoración nutricional) de 0,83. Además, cabe destacar que entre los positivos a FILNUT quedan incluidos aquellos pacientes que cumplen los criterios para CONUT^{27,34}.

De acuerdo con los resultados de nuestro artículo debemos tener en cuenta que en aquellos casos en los cuales no se pueda realizar la integración con el laboratorio de análisis clínicos del hospital, el sistema de cribado FILNUT pierde su ventaja, al tener que introducir manualmente los resultados de los parámetros bioquímicos. Por tanto, en estos casos es más eficiente el sistema de entrevista NRS-2002. En aquellos casos en que

se puedan realizar las integraciones con el servicio de admisión y el laboratorio de análisis clínicos, se procederá de acuerdo con lo comentado el epígrafe métodos.

En el paciente pediátrico no existe ningún filtro automatizado basado en parámetros bioquímicos ya que éstos son mejores marcadores de inflamación o infección que de desnutrición, de tal forma que no reflejan el estado nutricional del paciente en caso de enfermedad³⁵. Por ello, el cribado del paciente pediátrico se realiza mediante el sistema de entrevista PYMS, que considera como predictores de malnutrición el índice de masa corporal, la pérdida de peso reciente, la disminución de la ingesta en la última semana y cualquier otra condición o situación que pueda modificar el estado nutricional del paciente en la próxima semana, siendo estos criterios requisitos de los sistemas de cribado de la guía ESPEN²⁸.

Para determinar el estado nutricional del paciente se ha adoptado el *Documento SENPE-SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria* para los pacientes adultos. Dicho consenso se ha adaptado al paciente pediátrico en cuanto a los parámetros bioquímicos y antropométricos³⁶. Recientemente, se ha propuesto la siguiente clasificación para el diagnóstico nutricional en la práctica clínica: Desnutrición asociada a la inanición, cuando hay inanición crónica sin inflamación; desnutrición asociada a la enfermedad crónica, cuando la inflamación es crónica y de intensidad leve o moderada; y desnutrición asociada a la enfermedad aguda o al estrés, cuando la inflamación es aguda o de intensidad grave. Esta clasificación no ha sido tenida en cuenta ya que la primera versión del aplicativo ya estaba en producción, de ahí que será tenida en cuenta para sucesivas versiones³⁷.

De acuerdo con el Institute for Safe Medicine Practices (ISMP) y como medida clave para reducir el riesgo de errores, el aplicativo protocoliza mediante un sistema de alarmas, al igual que la gran mayoría de los software actualmente comercializados en nuestro entorno, el rango de cantidades máximas y mínimas de nutrientes y aditivos de las mezclas de nutrición parenteral que garantizan su estabilidad y compatibilidad. Esta estandarización afectará además a aspectos clínicos como son los límites en los aportes de macronutrientes o el balance calorías/proteínas que facilitan la validación del tratamiento, por parte del farmacéutico permitiéndole comprobar que las nutriciones parenterales que prepara son coherentes y se adaptan a las necesidades del paciente³⁸.

Finalmente cabe destacar que no se implementaron un módulo cerrado con los indicadores de calidad publicados hasta la fecha ya que dicho aplicativo de per se permite cumplir con algunos de ellos como por ejemplo cribado universal de toda la población hospitalaria, codificación del diagnóstico nutricional de los pacientes.

Para hacer más versátil la aplicación toda la información contenida en la misma puede ser explotada mediante la generación de tablas dinámicas combinando

todas las variables de los diferentes subprocesos, a modo de ejemplo se puede determinar la relación de pacientes en riesgo nutricional y grado de desnutrición, prevalencia de la desnutrición, días de soporte nutricional en función del grado de desnutrición etcétera.

Todos estos datos pueden ser exportados en formato excel, csv y pdf para poderlos tratar con otros sistemas de información para su posterior tratamiento si así se requiere.

En definitiva, con este aplicativo se introduce el concepto del control de calidad por procesos en el soporte nutricional especializado con el objetivo de determinar puntos de oportunidad de mejora así como la evaluación del resultado del mismo.

Una vez desarrollado el aplicativo se hace necesaria la puesta en producción del mismo para determinar si la estandarización del soporte nutricional especializado con dicha herramienta se traduce en una mejora en los estándares de calidad, y para evaluar sus limitaciones.

Bibliografía

- García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España. *Nutr Hosp*. 2011;26(4):701–10.
- Roubenoff R, Roubenoff RA, Preto J, Balke CW. Malnutrition among hospitalized patients. A problem of physician awareness. *Arch Intern Med*. 1987;147(8):1462–5.
- Jebb SA. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *J. P. McWhirter and C. R. Pennington BMJ* 1994; 308: 945-948. *Clin Nutr*. 1994;13(4):267–8.
- Farré Rovira R, Frasquet Pons I, Ibor Pica JF. Postoperative complications in malnourished patients: economic impact and predictive value of some nutritional indicators. *Nutr Hosp*. 1998;13(5):233–9.
- Fettes SB, Davidson HIM, Richardson RA, Pennington CR. Nutritional status of elective gastrointestinal surgery patients pre- and post-operatively. *Clin Nutr*. 2002;21(3):249–54.
- Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr*. 2002;21(6):461–8.
- Jeejeebhoy KN. Hospital malnutrition: Is a disease or lack of food? *Clin Nutr*. 2003;22(3):219–20.
- Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr*. 2003;22(3):235–9.
- Reilly JJ, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12(4):371–6.
- Bickford GR, Brugler LJ, Dolsen S, Vickery CE. Nutrition assessment outcomes: a strategy to improve health care. *Clin Lab Manage Rev*. 1999;13(6):357–64.
- Pérez de la Cruz A, Lobo Támer G, Orduña Espinosa R, Mellado Pastor C, Aguayo de Hoyos E, Ruiz López MD. Malnutrition in hospitalized patients: prevalence and economic impact. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:201–6.
- Alvarez-Hernández J, Planas Vila M, Leon-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients: the PREDyCES study. *Nutr Hosp*. 2012;27(4):1049-59.
- Sirvent M, Calvo MV, Sagales M, Rodríguez-Penin I, Cervera M, Piñero G. Indicators monitoring the process of specialized nutritional support. Grupo de Nutrición de la SEFH. *Farm Hosp*. 2013;37(1):15–26.
- Sevilla Sánchez D, Placeres Alsina MM, Miana Mena MT, López Suñé E, Codina Jané C, Ribas Sala J. Pharmaceutical intervention with parenteral nutrition. *Farm Hosp*. 2010;34(1):9–15.
- ISMP-España. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín nº27 [Internet]. 2008 [cited 2015 Mar 12];24:9. Available from: http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%C3%ADn_27_Junio_2008.pdf.
- Gupta N, Hocevar SN, Moulton-Meissner HA, Stevens KM, McIntyre MG, Jensen B, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream Infections in patients receiving parenteral nutrition prepared by a compounding pharmacy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):1–8.
- Guenter P, Hicks RW, Simmons D, Crowley J, Joseph S, Croteau R, et al. Enteral feeding misconnections: A consortium position statement. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008;34(5):285–92.
- Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004;91(3):447–52.
- Naber THJ, Schermer T, De Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW, et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(5):1232–9.
- Eisenberg JM, Glick HA, Buzby GP, Kinosian B, Williford WO. Does perioperative total parenteral nutrition reduce medical care costs? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17(3):201–9.
- Committee of Ministers. Resolution ResAp (2003) 3 on food and nutritional care on hospitals. 2003 [Internet]. 2003 [cited 2015 Mar 12]. Available from: <https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?id=85747>.
- Martínez Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, Montero Hernández M, Siquier Homar P, Valdeza Beneitez J, Morales Gorriá MJ, et al. Evaluación de la actividad asistencial de un equipo multidisciplinario de soporte nutricional en el seguimiento de la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*. 2006;21(1):57–63.
- Bermejo Vicedo T, Delgado Tellez de Cepeda L, Navarro Cano P, Vázquez Martínez C, Zamarrón Cuesta I, Morejon Bootello E, et al. Implementation of an assisted electronic prescription system applied to parenteral nutrition in a general hospital. *Nutr Hosp*. 2005;20(3):173–81.
- Bermejo Vicedo T, Pérez Menéndez Conde C, Alvarez A, Codina C, Delgado O, Herranz A, et al. The application of new technologies to hospital pharmacy in Spain. *Farm Hosp*. 2007;31(1):17–22.
- Calvo MV, Sirvent M, Caba I, Cervera M, García S, Gómez E, et al. Standardization of specialized nutritional support Nutrition Working Group (Spanish Society of Hospital Pharmacy). *Farm Hosp*. 2009;33(Suppl 1):3–107.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3):321–36.
- Villalobos Gámez JL, García-Almeida JM, Guzmán de Damas JM, Rioja Vázquez R, Osorio Fernández D, Rodríguez-García LM, et al. INFORNUT process: validation of the filter phase-FILNUT--and comparison with other methods for the detection of early hospital hyponutrition. *Nutr Hosp*. 2006;21(4):491–504.
- Gerasimidis K, Macleod I, Maclean A, Buchanan E, McGrogan P, Swinbank I, et al. Performance of the novel Paediatric Yorkhill Malnutrition Score (PYMS) in hospital practice. *Clin Nutr*. 2011;30(4):430–5.
- Todorovic V, Russell C, Stratton R WJ and EM. A Guide to the "Malnutrition Universal Screening Tool" ("MUST") for Adults [Internet]. MAG, editor. BAPEN; 2003 [cited 2015 Mar 13]. p. 1–32. Available from: http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_explan.pdf.
- Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Gastroenterología H y NP. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición [Internet]. 2º ed. Ergón S.A.; 2010 [cited 2015 Mar 13]. Available from: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>.
- University of Michigan. Hospitals and Health Centers. University of Michigan Hospitals & Health Centers Parenteral & Enteral Nutrition Manual. 9th ed. Btaiche IF, editor. 2010.

32. Mohler P, Banakar U. Issues in contemporary drug delivery. Part V: Total parenteral nutrition. *J Pharm Technol.* 1992;8:6–19.
33. Cardona D, Cervera M, Fernández M, Gomis P, Martínez M, Peñero G, et al. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):81–107.
34. De Ulíbarri Pérez JJ, González-Madroño Giménez A, González Pérez P, Fernández G, Rodríguez Salvanés F, Mancha Alvarez-Estrada A, et al. New procedure for the early detection and control of hospital malnutrition. *Nutr Hosp.* 2002;17(4):179–88.
35. Lama More R a, Moráis López A, Herrero Álvarez M, Caraballo Chicano S, Galera Martínez R, López Ruzafa E, et al. Validation of a nutritional screening tool for hospitalized pediatric patients. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1429–36.
36. Alvarez J, Del Río J, Planas M, García Peris P, García de Lorenzo A, Calvo V, et al. SENPE-SEDOM document on coding of hospital hyponutrition. *Nutr Hosp.* 2008;23(6):536–40.
37. Jensen GL, Mirtallo J, Compber C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr.* 2010;29(2):151–3.
38. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(6):S39–70.
39. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918;4(12):370–3.
40. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):241–7.
41. Frankenfield D, Smith JS, Cooney RN. Validation of 2 approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(4):259–64.
42. Dickerson RN, Brown RO, Gervasio JG, Hak EB, Hak LJ, Williams JE. Measured energy expenditure of tube-fed patients with severe neurodevelopmental disabilities. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(1):61–8.
43. Butte NF, Wong WW, Treuth MS, Ellis KJ, O'Brian Smith E. Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):1078–87.
44. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: Resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984;40(1):168–82.



ORIGINALES

Validación de la conservación de la cadena de frío durante la distribución de mezclas de nutrición parenteral

Federico Tuan, Virginia Perone, Rocío Verdini, María Betina Pell y María Luz Traverso

Laboratorio LATIV, SA. Presidente Roca 1902, (2000) Rosario. Argentina

Resumen

Objetivo: el presente estudio tiene la finalidad de demostrar la aptitud del proceso empleado para acondicionar las mezclas de nutrición parenteral extemporáneas para su distribución, considerando el objetivo de conservar la cadena de frío durante el traslado hasta que llega al paciente, necesario para asegurar la estabilidad, efectividad y seguridad de estas mezclas.

Método: validación concurrente; diseño e implementación de un protocolo de evaluación del proceso de acondicionamiento y distribución de MNPE elaboradas por un laboratorio farmacéutico. Ejecución de test, según criterios de aceptación predefinidos. Se efectúa en dos oportunidades, en verano y en las rutas que requieren un tiempo de traslado más prolongado. Evaluación de la conservación de la temperatura mediante supervisión de los valores de temperatura interna de cada tipo de empaquetado, registrados por equipos *data loggers* calibrados.

Resultados: los diferentes test cumplen con los criterios preestablecidos. Los valores obtenidos permiten asegurar el mantenimiento de la cadena de frío durante un tiempo superior al traslado hasta los puntos más distantes.

Conclusiones: este estudio permite mostrar la aptitud del proceso de acondicionamiento de MNPE para su distribución, manteniendo la cadena de frío durante todo el traslado desde el Laboratorio farmacéutico hasta el paciente. Considerando que la rotura de la cadena de frío puede ocasionar alteraciones de la compatibilidad y estabilidad de las nutriciones parenterales, así como fallas en el soporte nutricional, este estudio contribuye a la seguridad del paciente, una de las dimensiones relevantes de la calidad de la atención de la salud.

PALABRAS CLAVE

Nutrición parenteral; Cadena de frío; Estudios de validación; Provisión y distribución

Farm Hosp. 2015;39(5):269-274

Validation of cold chain during distribution of parenteral nutrition

Abstract

Objective: this study aims to demonstrate the suitability of the process used to condition the extemporaneous mixtures of parenteral nutrition for distribution, considering the objective of preserving the cold chain during transport until it reaches the patient, necessary to ensure stability, effectiveness and safety of these mixtures.

Method: concurrent validation, design and implementation of a protocol for evaluating the process of packaging and distribution of MNPE developed by a pharmaceutical laboratory. Running tests, according to predefined acceptance criteria. It is performed twice, in summer and on routes that require longer transfer time. Evaluation of conservation of temperature by monitoring the internal temperature values of each type of packaging, recorded by data loggers calibrated equipment.

Results: the different tests meet the established criteria. The collected data ensure the maintenance of the cold chain for longer than the transfer time to the most distant points.

Conclusions: this study establishes the suitability of the processes to maintaining the cold chain for transfer from the laboratory to the patient pharmacist. Whereas the breaking of cold chain can cause changes of compatibility and stability of parenteral nutrition and failures nutritional support, this study contributes to patient safety, one of the relevant dimensions of quality of care the health.

KEYWORDS

Parenteral nutrition; Refrigeration (cold chain); Validation studies; Supply and distribution

Farm Hosp. 2015;39(5):269-274

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aseg.calidad@lativsa.com.ar (Tuan Federico).

Introducción:

Las mezclas de nutrición parenteral extemporáneas (MNPE) son especialidades medicinales elaboradas en forma magistral, adecuadas a las necesidades diarias de cada paciente, con una compleja mezcla de entidades químicas (hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, electrolitos, minerales, vitaminas), en un envase único final, que le confiere condiciones de estabilidad y compatibilidad limitadas. Estas condiciones deben ser protegidas durante todo el proceso de elaboración, almacenamiento y transporte para que el producto que se administra al paciente sea seguro^{1,2}.

Las MNPE son productos termolábiles, es decir que las temperaturas elevadas alteran su estabilidad, por tal razón una vez elaboradas debe asegurarse la cadena de frío, en un rango recomendado de 2 a 8°C, hasta que las mismas sean administradas al paciente³⁻⁸.

Se denomina cadena de frío al conjunto de eslabones de tipo logístico que intervienen en el proceso de almacenamiento, conservación, manejo, transporte y distribución, para mantener a una determinada temperatura los medicamentos que puedan sufrir transformaciones con la variación de la misma, desde que son elaborados hasta que llegan a su destino⁹.

Las MNPE tienen un reducido tiempo de vida útil, generalmente no mayor a 7 días, que incluye el tiempo de traslado desde el laboratorio productor hasta la institución de salud o al domicilio del paciente y también el tiempo requerido para su infusión^{6,10}.

Siendo una especialidad medicinal, la gestión de calidad de las MNPE debe incluir no sólo los procesos relacionados con la elaboración, sino también los de distribución de las mismas, considerando en este último caso la conservación de la cadena de frío. Para tal fin es necesario implementar una validación de dicho proceso, cuyo propósito es establecer pruebas documentales que aporten un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados¹¹. Uno de los conceptos más actuales de validación la define como la recolección y evaluación de datos que establece evidencia científica de que un proceso tiene la capacidad de generar consistentemente productos de calidad¹².

El presente estudio tiene la finalidad de demostrar la aptitud del proceso empleado para acondicionar las MNPE para su distribución, considerando el objetivo de conservar la cadena de frío durante el traslado hasta que llega al paciente, necesario para asegurar la estabilidad, efectividad y seguridad de estas mezclas.

Método

Se implementa un método de validación concurrente, mediante el diseño e implementación de un protocolo de evaluación del proceso de acondicionamiento y

distribución de MNPE elaboradas por un Laboratorio farmacéutico¹¹. Este laboratorio está ubicado en la ciudad de Rosario (Argentina), habilitado por la autoridad sanitaria nacional (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y certificado con Normas ISO 9001-2008 para todos sus procesos, elabora MNPE con entrega diaria a diferentes instituciones de las regiones centro y norte del país, en su mayoría para pacientes internados en unidades de cuidados intensivos de neonatología.

Uno de los objetivos del proceso de acondicionamiento para su posterior distribución es asegurar que las MNPE sean conservadas debidamente dentro de los rangos de temperatura establecidos, en este caso entre 2 y 8 °C. El proceso incluye empaque individual de cada MNPE, manejo de geles refrigerantes, acondicionamiento de las MNPE en recipientes para el traslado y transporte, con posterior identificación y rotulado como medicamento con traslado con cadena de frío. El proceso está normatizado mediante Procedimientos Operativos Estándar (POE) propios del Laboratorio y cumple con recomendaciones de referencia y Buenas Prácticas de Elaboración y Distribución¹³⁻²¹.

El Protocolo de validación se basa en la ejecución de tests que permiten verificar que el método empleado es apto y consistente, según criterios de aceptación predefinidos, incluyendo registro y tratamiento de no conformidades.

Para este estudio se implementa el Protocolo de validación en dos oportunidades. Se busca "desafiar" al sistema, por lo cual se realizan en verano (temperatura máxima promedio en la ciudad es de 30°C), y en las rutas que requieren tiempo de traslado, vía terrestre, más prolongado, considerando: distancias desde la ciudad de Rosario a Mendoza 895 km, y a Tucumán 953 km.

La evaluación de la conservación de la temperatura requerida durante el transporte se efectúa mediante monitoreo de los valores de temperatura registrados por los equipos data loggers ubicados dentro de los recipientes de transporte. Estos equipos permiten medir la temperatura durante el almacenamiento y/o transporte con una frecuencia programable de hasta un minuto, durante más de 24 horas. Poseen una memoria para almacenamiento de datos, los que son extraídos y analizados mediante la utilización de un software específico diseñado para tal fin.

- Para cada test se desarrollan los siguientes ítems:
- *Propósito*: declara la finalidad de la ejecución del test.
 - *Equipamiento utilizado*: define los equipos necesarios para la ejecución del test.
 - *Operatoria*: explica el procedimiento a seguir en la ejecución del test.
 - *Criterio de aceptación*: describe cuáles son los resultados satisfactorios para declarar el cumplimiento del test.

Se ejecutan cuatro tests en forma consecutiva. Se describe con más detalle el Test N° 4, por ser el núcleo de esta validación.

- Test N° 1: Verificación de documentos, Procedimientos Operativos Estándar (POEs), y personal capacitado y entrenado para llevar adelante el proceso a validar.
- POE de Acondicionamiento y Distribución de producto terminado
- POE de Capacitación del personal
- POE de Calibración de equipos
- POE de Verificación interna de dataloggers de temperatura.
- POE de Registro de temperatura y humedad en áreas de almacenamiento.
- POE de Contingencia.
- Plan Maestro de Validación.
- Test N° 2: Verificación de que los equipos que se utilizan durante el desarrollo de la validación se encuentran calibrados/calificados.
- Refrigeradores y freezers: calificación externa
- Termómetros digitales y uno de los datalogger: calibración externa
- Dataloggers: verificación interna utilizando un datalogger calibrado por tercerización.
- Test N° 3: Verificación de la temperatura de los equipos donde se congelan los materiales de acondicionamiento (geles refrigerantes) para mantener cadena de frío durante el transporte. Registros de monitoreos de temperatura del último mes de los freezers utilizados (equipos calificados y termómetros calibrados, verificado en el Test anterior)
- Test N° 4: Validación de conservación de cadena de frío durante transporte MNPE:
 - *Propósito:* Demostrar que la temperatura dentro de las cajas donde se transportan las MNPE cumple con los requisitos establecidos para cadena de frío (2 a 8 °C).
 - *Equipamiento utilizado:* Data loggers de temperatura marca ESCORT®, modelo MiniIntelligent, rango de medición -40 a +65°C, resolución 0,5°C, precisión ±0,5°C, con software Escort Console, calibrados (verificación en el Test 2).
 - *Operatoria:*
 - Dos tipos de cajas, representativas de los envíos diarios, son recipientes de material aislante (poliestireno de 3 cm de grosor), con distribución de geles y bolsas de MNPE según Procedimiento Operativo Estándar de Distribución de productos terminados:
 - Caja 1: Chica (volumen interno: 10.400 cm³), con cuatro MNPE de entre 250 y 500 ml, y 3 geles refrigerantes de 500 cm³.
 - Caja 2: Grande (volumen interno: 21.900 cm³), con dos MNPE de entre 2000 y 3000 ml y 6 MNPE de entre 250 y 500 ml, y 6 geles refrigerantes de 500 cm³.
 - Ubicación de sensores de temperatura, dataloggers, en las diferentes cajas: Se utilizan 2 equipos datalogger en la Caja chica, y 4 equipos en la Caja grande, distribuidos en forma preestablecida para permitir medir temperatura en diferentes puntos del interior de las cajas, en base a una codificación e identifica-

ción prefijada para recuperar luego la información de monitoreo de temperatura. Los equipos se programan para la toma de lecturas durante 24 horas, con una frecuencia de muestreo de 5 minutos.

- Traslado ruta crítica: por transporte terrestre habitual, monitoreo de temperatura durante 24 horas.
- Reproducibilidad: se realiza por triplicado, para cada tipo de caja, en un período que no supera las tres semanas.
- *Registro de datos:* Descarga de los registros de los dataloggers utilizando el software Escort Console. Análisis estadístico de los valores de temperatura máxima, mínima y media para cada sensor, gráfico con curvas que muestran temperaturas durante todo el traslado.
- *Criterios de aceptación:* Mantenimiento de la temperatura en el interior de las cajas dentro del rango requerido por cadena de frío: 2 a 8°C. El valor promedio de temperatura de los sensores, durante todo el envío, debe encontrarse entre 2 y 8 °C.

Resultados

Se llevan a cabo los tests propuestos para la validación del mantenimiento de cadena de frío durante el traslado de MNPE en dos oportunidades diferentes, considerando las dos rutas más extensas. Se obtienen los siguientes resultados:

- Test N° 1: los documentos y POEs relacionados se encuentran vigentes y con entrenamiento de personal correspondiente. El Test N° 1 cumple con los criterios de aceptación establecidos.
- Test N° 2: los equipos e instrumentos que se utilizan tanto para mantener la cadena de frío como para desarrollar la validación se encuentran calificados, calibrados y/o verificados según corresponda. El Test N° 2 cumple con los criterios establecidos.
- Test N° 3: las temperaturas de los equipos / freezers donde se congelan los geles refrigerantes, que se utilizan para mantener temperatura dentro de los recipientes de material aislante para traslado, cumplen con lo requerido. El test N° 3 cumple con los criterios establecidos.
- Test N° 4: la calificación del desempeño de la conservación de la cadena de frío durante el traslado, realizado para los dos tipos de cajas, y por triplicado para cada una de las rutas críticas, fue acorde a lo establecido.

Los Gráficos 1 y 2 muestran las temperaturas promedio, para la caja chica y la grande, respectivamente, de los traslados de las dos rutas (ruta 01: Rosario – Mendoza, ruta 02: Rosario- Tucumán), que fueron realizados por triplicado (viajes 1, 2 y 3). El tiempo “0” es el momento de activación de los dataloggers, antes de cerrar la caja para el envío.

Se observa que durante la primera hora de los diferentes traslados las temperaturas escapan del rango es-

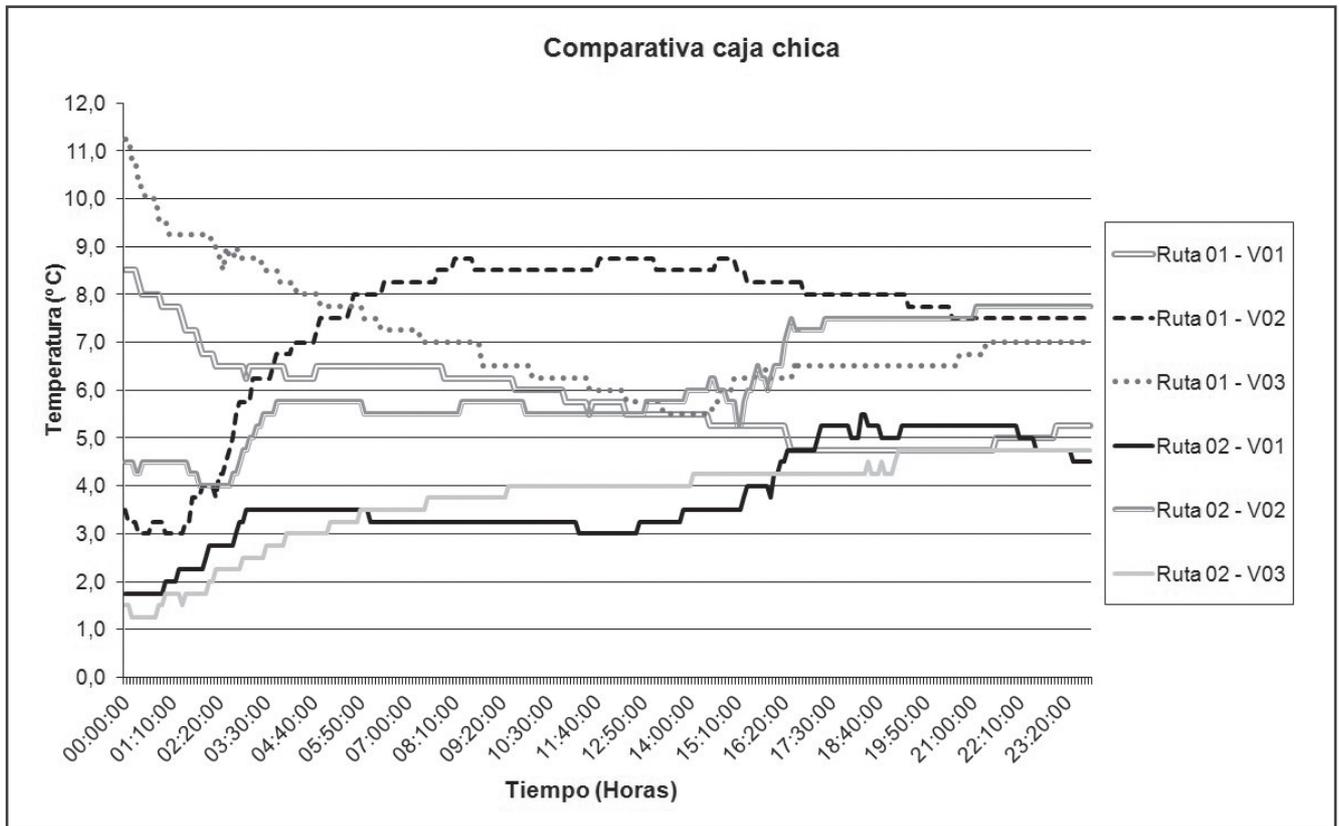


Gráfico 1. Temperaturas promedio de traslados Caja chica.

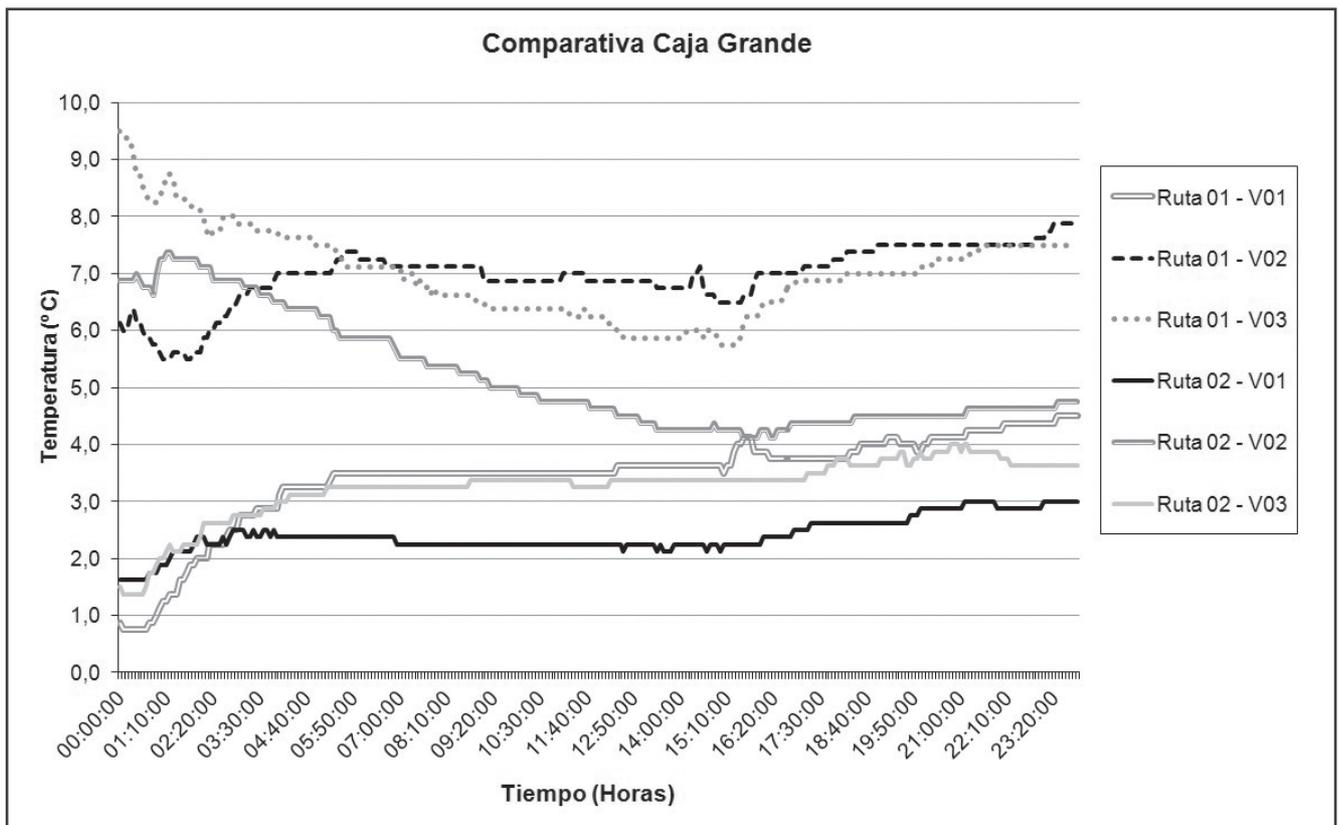


Gráfico 2. Temperatura promedio de traslados Caja grande.

tablecido para cadena de frío. Se debe considerar que las bolsas de MNPE han sido elaboradas, en un área limpia calificada y con temperatura entre 20 y 22°C, aproximadamente una hora antes del cierre del empaque, y que si bien luego han estado almacenadas en refrigeradores entre 2 y 8°C, las mismas aún no han logrado tener una temperatura interna de entre 2 y 8°C. Los valores registrados como fuera del rango preestablecido no superan los 12°C y 0°C, y responden al período inicial, posterior al cerrado de la caja, hasta tanto se logra homogeneidad y estabilidad de la interacción de las diferentes temperaturas de los geles refrigerantes congelados y las bolsas de MNPE. Luego de dicho período las temperaturas registradas en las diferentes cajas, por triplicado, y en las dos rutas, han estado dentro del rango requerido por cadena de frío. Por lo anterior se considera que el test N° 4 cumple con los criterios de aceptación establecidos.

Discusión

Las MNPE son consideradas medicamentos termolábiles, requiriendo un proceso de acondicionamiento y distribución validado, que permita asegurar la cadena de frío durante el traslado hasta ser administradas al paciente, para asegurar la estabilidad, efectividad y seguridad de las mismas. Los valores obtenidos muestran el mantenimiento de la cadena de frío durante un tiempo superior al traslado hasta los puntos más distantes, ya que se mantienen hasta las 24 horas registradas por los equipos dataloggers, siendo que los tiempos hasta la entrega en las instituciones de salud nunca superan las 16 horas. De existir algún inconveniente en el traslado, esas horas darían margen para una entrega bajo condiciones de cadena de frío. Los resultados de este estudio permiten demostrar la aptitud del proceso para acondicionar las MNPE para su distribución para cumplir con el mantenimiento de la cadena de frío.

Las validaciones de los procesos permiten mejorar constantemente los mismos, en este caso particular en base a la primera validación se modificó la distribución de los geles refrigerantes, con posterior modificación del Procedimiento Operativo Estándar (Acondicionamiento y Distribución de producto terminado).

En la bibliografía consultada no se encontraron estudios específicos de validación de cadena de frío para la distribución de mezclas de nutrición parenteral extemporáneas, tal vez debido a que son pocos los laboratorios farmacéuticos elaboradores de estas especialidades medicinales. Un estudio de Tesis muestra un método de validación similar al de nuestro estudio, para transporte de medicamentos termolábiles entre 2 y 8°C, donde ajustan las condiciones del empaque para lograr sostener dicho rango de temperatura durante transporte terrestre a distintos puntos de Perú.²² Existen diversas publicaciones enfocadas a la distribución de medicamentos termolábiles, en general vacunas, destacándose

que en los estudios llevados a cabo en diferentes países se han documentado problemas que muestran rotura de la cadena de frío en un alto porcentaje de los proveedores evaluados, así como la importancia de reemplazar los termómetros por equipos tipo data loggers para el control de la temperaturas. Los autores recomiendan que esta compleja cadena de distribución requiere uso de geles como refrigerantes en el empaque, monitoreo de temperatura y controles periódicos de procesos, así como generar y difundir información respecto a la estabilidad de estos insumos durante el traslado para concientizar y desarrollar una distribución más segura.²³⁻²⁶ La información generada por estos estudios publicados son útiles para comparar los métodos implementados en el proceso que buscamos validar, no así los resultados particulares, debido a las diferencias entre los productos que están siendo distribuidos.

Se debe destacar que un Sistema de Gestión de Calidad involucra la implementación de procesos validados, con sus respectivas normativas internas, dentro de un Plan Maestro de Validación. Esto requiere considerar la aplicación de Buenas Prácticas de Distribución, estas Guías reconocen la importancia del control de la temperatura en la cadena de suministro de medicamentos, y cómo su transporte, manipulación y almacenamiento debe minimizar el riesgo de exposición a temperaturas que pueden impactar en la seguridad, efectividad y calidad de los medicamentos.¹⁴⁻²⁰

En el caso de medicamentos termolábiles, se establece que los mismos deben acondicionarse y transportarse de forma tal de asegurar la conservación de cadena de frío, entre 2 y 8° C, hasta el momento de su administración.²¹ Los laboratorios productores y las empresas distribuidoras deben realizar tanto calificaciones de equipos como validaciones de aquellos procesos considerados críticos, en forma planificada y documentada.¹⁹ Esto permite dar respuesta a los requerimientos de calidad en la gestión de medicamentos termolábiles por parte de los Servicios de Farmacia de las instituciones de salud.⁸

Una limitación de este estudio es que si bien las cajas armadas para los traslados evaluados son representativas de los envíos diarios, debe considerarse que existe variabilidad en relación a la composición y volúmenes de las MNPE, que responden a las necesidades diarias y específicas de los distintos pacientes.

Este estudio de validación permite mostrar la aptitud del proceso de acondicionamiento de MNPE para su distribución, manteniendo la cadena de frío durante todo el traslado desde el Laboratorio farmacéutico hasta el paciente. Considerando que la rotura de la cadena de frío puede ocasionar alteraciones de la compatibilidad y estabilidad de las MNPE, así como fallas en el soporte nutricional, este estudio contribuye a la seguridad del paciente, una de las dimensiones relevantes de la calidad de la atención de la salud.

Bibliografía

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ministerio de Salud. Disposición 2592/03. Actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. Buenos Aires (Argentina); 2003.
- Albert A, Jiménez Torres V. Formulación de unidades nutrientes parenterales. En: Mezclas IV y nutrición artificial. 4ª Edición. Editorial Nau Llibres. Valencia. 1999: 469-501.
- Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner P, Pérez-Portabella Maristany C et al. Documento de consenso SENPE /SEGHNP /SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp.* 2007;22:710-19.
- Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñeiro Corrales G et al. En representación del Grupo Nutrición de Farmacia de SENPE-SEFH. Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008. [Citado 12/08/2013] Disponible en: http://www.senpe.com/grupos/senpe_publicaciones_farmacia/ConsensoPreparacion2008.pdf
- Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Dack G et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN.* 2004;28:S39-S70.
- Schoder A M. Total parenteral nutrition problems in compatibility and stability. *EJHP Practice.* 2008; 14:65-7.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Compounding Sterile Preparations. 2013. [Citado 21/06/2014] Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/PrepGdlCSP.aspx>
- Ricote Lobera I, Santos Mena B, Fraile Gil S, Ortiz Martín B, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Medicamentos termolábiles: intervención farmacéutica como garantía del mantenimiento de la cadena del frío. *Farm Hosp.* 2014;38:211-215.
- Bovaira García MJ, Llorente Fernández L, Rubia Nieto MA, San Miguel Zamora MT. Conservación de medicamentos termolábiles. 2004. Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia: 2004. [Citado 21/06/2014] Disponible en: <http://sefh.es/pdfs/ConservacionDeMedicamentos.pdf>
- Tuan F, Montalto M, Pell MB, Bianchi M, Pendica S, Traverso ML. Estudio de estabilidad de mezclas de nutrición parenteral extemporáneas neonatológicas con lípidos. *Nutr Hosp.* 2011;26:522-527.
- Chaloner Larsson G, Anderson R, Egan A. Guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF). Segunda parte: Validación. Organización Mundial de la Salud. Ginebra; 1998.
- U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. Current Good Manufacturing Practices (CGMP). 2011.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ministerio de Salud. Disposición 2819/04. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Buenos Aires (Argentina);2004.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ministerio de Salud. Disposición 7439/99, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte. Buenos Aires (Argentina);1999.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Ministerio de Salud. Disposición 3475/05, Reglamento Técnico MERCOSUR sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos. Buenos Aires (Argentina); 2005.
- World Health Organization. Annex 5: Good distribution practices for pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations. WHO Technical Report Series No. 937, 2006. 179-204.
- World Health Organization. Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time and temperature-sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series. 2011;961:324-72.
- United States Pharmacopeial Convention. USP 31. Chapter <1079> Good Storage and Shipping Practices. Rockville (USA);2007.
- European Commission. Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Union 2013;C68:1-14.
- Health Canada; Health Products and Food Branch Inspectorate. Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation. 2011. [Citado 21/06/2014] Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0069-eng.php>
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Estandarización del soporte nutricional especializado. Grupo de Trabajo de Nutrición. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado: desarrollo y criterios de evaluación. *Farm Hosp.*2009;33 Supl 1:1-105.
- Rivera Rivera L G. Validación del sistema de cadena de frío en la logística de medicamentos y reactivos de 2°C a 8°C. Tesis Doctoral. Universidad Mayor de San Marcos. Lima (Perú): 2007. [Citado 22/04/2015] Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1274/1/rivera_rl.pdf
- Tuell J. El frágil inicio de la cadena de frío vacunal en España. *Gac Sanit.*2010;24:354-357.
- Periáñez Parraga L, Gómez Lobón A, Gamón Runnenberg I, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O, Puigventós-Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. *Farm Hosp.* 2011;35:190.e1-190.e28.
- Kaufmann JR, Miller R, Cheyne J. Vaccine supply chains need to be better funded and strengthened, or lives will be at risk. *Health Affairs.* 2011;30:1113-1121.
- Kartoglu U, Milstien J. Tools and approaches to ensure quality of vaccines throughout the cold chain. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13:843-54.



ORIGINALES

Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional

Eva González-Haba Peña¹, María José Agustín Ferrández², Irene Mangues Bafalluy³, Nicolás Alfredo López¹, María Dolores Fraga Fuentes⁴, Roberto Marín Gil⁵, María José Martínez Bautista⁶, Ana Clopés Estela⁷. GRUPO GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH) y GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos).

¹Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ²Servicio de Farmacia Hospital Miguel Servet, Zaragoza. ³Servicio de Farmacia Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. ⁴Servicio de Farmacia Complejo Hospitalario Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. ⁵Servicio de Farmacia Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ⁶Servicio de Farmacia Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁷Servicio de Farmacia Institut Català d'Oncologia, Barcelona. España.

Resumen

Objetivo: identificar mediante una encuesta los tratamientos fuera de la ficha técnica (FFT) que más frecuentemente se utilizan en el área de oncohematología. Conocer los procedimientos y criterios que se han establecido para autorizar estos tratamientos.

Método: se diseñó una encuesta con cuatro secciones: 1) datos demográficos y de actividad del hospital, 2) procedimiento de utilización de medicamentos FFT, 3) criterios de aprobación y 4) tratamientos oncológicos FFT tramitados durante el año anterior.

Resultados: en el 42,1% de los centros la proporción en la que es necesaria autorización previa a la dispensación es mayor del 80%. El factor más importante que influye en el circuito de autorización-dispensación de estos fármacos es la evidencia disponible. El procedimiento de autorización más habitual es la autorización de la dirección del hospital previo informe del servicio de farmacia. En un 55,3% de los hospitales se han establecido criterios específicos del paciente que ayudan a la toma de decisiones, junto con los aspectos de eficacia y seguridad de los fármacos en la indicación solicitada. En la mayoría de los centros se acepta un menor nivel de evidencia en el caso de que no existan alternativas terapéuticas, así como en los tumores de baja prevalencia. La mayor parte de los centros no tienen claramente establecido un criterio de eficacia para considerar un beneficio como clínicamente relevante, y tampoco el umbral coste-eficacia para aprobar un FFT.

Conclusiones: existe una gran variabilidad en el procedimiento de utilización de los FFT y en los criterios que se utilizan para su aprobación.

Off-label use of oncology drugs: national survey results

Abstract

Purpose: identify by means of a survey the off-label treatments more often used in the oncohaematology area, as well as to know the established procedures and criteria used to authorise those treatments.

Methods: a four-section survey was designed: 1) demographic data and hospital activity, 2) Off-label treatments protocol, 3) Approval criteria and 4) Off-label oncology treatments conducted during the last year.

Results: in 42.1% of the hospitals it's needed an authorisation before dispensing in more than 80% of the treatments. The most influential factor in the approval-dispensation system is the available evidence. The consent of the hospital management with previous Pharmacy department's report was the most common authorisation procedure. 55.3% of the hospitals settled specific patient criteria to help the decision-making altogether with the available safety and efficacy data of the drug for the requested indication.

In most centers a lower level of evidence is accepted if there are no therapeutic alternatives as well as in tumors of low prevalence. Most of the centers have not clearly established a criterion of effectiveness to consider a benefit as clinically relevant, nor the cost-effectiveness threshold for approving a FFT.

Conclusions: there is a great variability in the off-label treatments use and also in the criteria used for its approval.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org (Eva González-Haba Peña).

PALABRAS CLAVE

Fuera de ficha técnica; Fármacos antineoplásicos; Indicaciones no aprobadas; Medicamentos en situaciones especiales

Farm Hosp. 2015;39(5):275-287

KEYWORDS

Off-label use; Antineoplastic drugs; Non-approved indications; Drugs in especial situations

Farm Hosp. 2015;39(5):275-287

Aportación a la literatura científica

Escasez de datos publicados en relación a los medicamentos oncohematológicos fuera de ficha técnica en la práctica clínica.

Introducción

A pesar de que las estimaciones son muy variadas, se sabe que el uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, o fuera de ficha técnica (FFT), es particularmente frecuente en el área de oncohematología¹⁻⁴. Las causas son multifactoriales: la amplia variedad existente de subtipos de tumores que en ocasiones comparten características moleculares y sensibilidad a agentes terapéuticos, el mal pronóstico y riesgo vital de la enfermedad recurrente o metastásica en la que la valoración de los riesgos versus los beneficios difieren de otras enfermedades, junto con el largo y costoso proceso de aprobación de nuevos fármacos y la rápida difusión de resultados preliminares⁵⁻⁷.

Los requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en nuestro país, aparecen recogidas en el artículo 13 del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Dicho Real Decreto RD desarrolla el artículo 24 de la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios donde se establecían las garantías de disponibilidad de los medicamentos en situaciones especiales.

Dentro del uso de medicamentos FFT nos podemos encontrar varias modalidades: el uso en una patología o indicación diferente a la autorizada, el uso en la indicación aprobada pero en un subgrupo distinto de pacientes, o el uso en condiciones diferentes a las incluidas en la ficha técnica (posología, duración, asociación con otros fármacos, vía de administración)⁸.

Según el RD 1015/2009 las condiciones para la prescripción de los medicamentos en la modalidad FFT tendrán carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas. Sin embargo, en el ámbito oncohematológico es frecuente el uso de medicamentos en la modalidad FFT. La enorme actividad investigadora en esta área y el elevado ritmo de evolución del conocimiento científico, en muchas ocasiones precede a los trámites necesarios para incorporar los cambios en la ficha técnica del medicamento. Por tanto, es habitual que los datos clínicos avalen un determinado uso terapéutico para un medicamento ya

autorizado, y no se encuentren recogidos en la ficha técnica del medicamento.

También existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica y respaldada por evidencia científica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Aunque el uso excepcional de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas cae dentro de la esfera de la práctica clínica habitual, es necesario respetar las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario o de la Comunidad Autónoma. Esto da lugar a una gran variabilidad tanto en el tipo de tratamientos que se utilizan, como en los criterios de utilización.

Desde la entrada en vigor del RD 1015/2009 las Comisiones de Farmacia de los Hospitales han asumido el liderazgo institucional, a través de la evaluación de estos fármacos, del establecimiento de protocolos asistenciales que definan su utilización y de la evaluación de sus resultados⁹. El grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) definió un procedimiento para la realización por parte de las Comisiones de esta función de soporte en la evaluación de los FFT y fue publicado en su página web¹⁰.

El objetivo de este trabajo es identificar mediante una encuesta los tratamientos que con mayor frecuencia se están utilizando en esta modalidad en el área de oncohematología de nuestros hospitales y de los que se están realizando informes desde el Servicio de Farmacia (SF). De forma secundaria se planteó cuantificar esta actividad y conocer los diferentes procedimientos y criterios que se han establecido para la autorización de los medicamentos FFT.

Material y métodos

Se diseñó una encuesta que tenía como objetivo describir la situación del uso de medicamentos FFT de medicamentos oncohematológicos en nuestro país (anexo 1). La encuesta fue diseñada por dos grupos de trabajo de SEFH: GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica) y GENESIS. En Junio de 2014 se distribuyó la encuesta a todos los hospitales que poseen miembros en alguno de estos dos grupos de trabajo.

La encuesta está dividida en 4 secciones:

1. Datos demográficos de los hospitales, datos de actividad en el área oncohematológica y número de informes al año que realiza el SF para tramitar FFT en patología oncohematológica en relación al total que se tramitan en todas las patologías.
2. Procedimiento de utilización de medicamentos FFT: proporción de FFT oncohematológicos en la que es necesaria autorización previa a la dispensación, distintos circuitos de autorización-dispensación, consideraciones sobre fármacos con condiciones de uso distintas a las que aparecen en ficha técnica, protocolización e informes de seguimiento de tratamientos autorizados.
3. Criterios de aprobación: características específicas del paciente, criterios de eficacia (evidencia clínica en función de la prevalencia, relevancia clínica), criterios de seguridad y umbral coste-eficacia para aprobación del FFT.
4. Tratamientos oncológicos FFT que se tramitaron en los distintos hospitales durante el año anterior.

Cada hospital podía responder una única encuesta. La encuesta consistía en 22 preguntas distribuidas en las 4 secciones especificadas anteriormente.

Método estadístico

La información recogida se introdujo en Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Los resultados fueron analizados utilizando estadísticos descriptivos. Las variables cualitativas se expresaron como distribución de frecuencias, y las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango.

Resultados

De los 159 hospitales invitados a participar, se recibieron 38 encuestas (23,9%). Las características demográficas y los datos de actividad se presentan en las Tablas 1 y 2.

En relación al procedimiento de utilización de medicamentos FFT, la mayor parte de los hospitales que contestaron la encuesta tienen un procedimiento escrito y aprobado institucionalmente de actuación y metodología de dicho uso, 31/38, (81,6%).

La proporción de hospitales en relación al porcentaje de autorización que se requiere previo a la dispensación aparecen en la figura 1.

Tabla 1. Características demográficas

Número de camas	≤ 250	5/38 (13,1%)
	>250 ≤500	12/38 (31,6%)
	> 500	21/38 (55,3%)
Dependencia funcional	Público	36/38 (94,7%)
	Privado	0/38 (0%)
	Otros	2/38 (5,3%)
Finalidad asistencial	Oncológico	1/38 (2,6%)
	General	34/38 (89,5%)
	Comarcal	3/38 (7,9%)
	Otros	0/38 (0%)

El circuito de autorización-dispensación de estos medicamentos (pregunta que podía tener varias respuestas) depende fundamentalmente de la evidencia disponible en 34/38 (89,5%) hospitales, ratio coste-eficacia en 26/38 (68,4%), impacto presupuestario en 23/38 (60,5%) y es independiente de estos factores en 2/38 (5,3%) hospitales.

Para aquellos FFT en los que es necesario autorización expresa de dicho tratamiento previo a la dispensación, los distintos procedimientos establecidos al que se ajustan habitualmente en los hospitales (pregunta que podía tener varias respuestas dependiendo del tipo de FFT) aparecen descritos en la figura 2.

Se preguntó a continuación por el procedimiento en el caso de que la indicación sea la autorizada, pero las condiciones de uso distintas a las que aparecen en ficha técnica (vía de administración, asociaciones, población o posología). Se sigue el mismo procedimiento que el descrito en la pregunta anterior en 4/38 (10,5%), solo en algunas ocasiones en 29/38 (76,3%) y nunca en 5/38 (13,2%). A los que contestaron que en algunas ocasiones siguen el mismo procedimiento, se les pidió que indicaran que condiciones de uso son las que tramitarían como FFT: vía de administración distinta en 17/29 (58,6%), asociación distinta en 21/29 (72,4%), población distinta en 15/29 (51,7%) y posología distinta en 10/29 (34,5%).

En 28/38 (73,7%) de los centros se exige protocolización del uso FFT cuando se va a utilizar en un número elevado de pacientes.

Tabla 2. Datos de actividad

	Mediana	Rango
Preparaciones citostáticos intravenosos/mes:	1.341,5	200-7400
Dispensaciones de ANEOS/mes	183,7	12-550
Ensayos clínicos de oncohematología activos/año	36	0-400
Informes anuales distintos que realiza el SF para tramitar FFT en todas las patologías	46,5	0-288
Informes anuales distintos que realiza el SF para tramitar FFT en patología oncohematologica	20	0-144

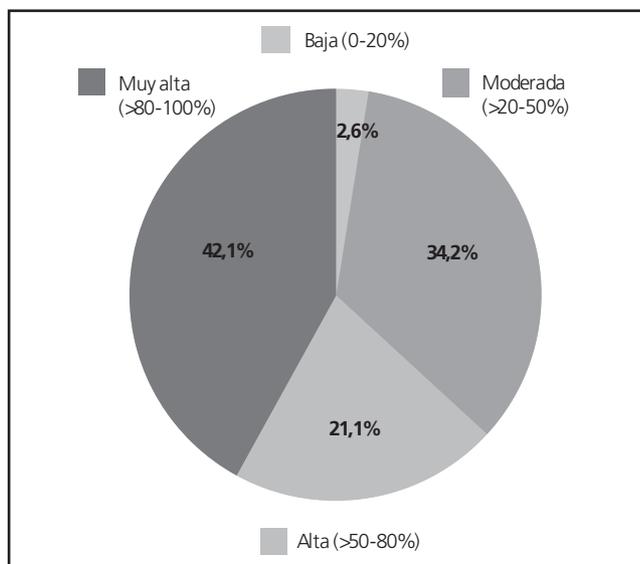


Figura 1. Proporción de hospitales en relación al porcentaje de autorización que se requiere previo a la dispensación.

En cuanto a los criterios utilizados para la aprobación de los FFT se preguntó sobre varios aspectos:

1. Criterios específicos del paciente: están establecidos en 21/38 (55,3%), no están establecidos en 16/38 (42,1%), y son desconocidos en 1/38 (2,6%). De los centros que señalaron que sí tienen criterios establecidos, estos fueron el performance estatus (ECOG) 18/20 (90%), expectativa de vida en 8/20 (40%), u otros 4/20 (20%). Se les pidió que indicaran el valor de dichos criterios, no obstante, la mayoría no los puede precisar exactamente. De los centros que señalaron que ECOG se requiere para la aprobación de FFT, son ECOG (0-1) en 5/20 (25%) y ECOG (0-2) en 5/20 (25%) los más frecuentes. De los que indicaron la expectativa de vida, lo más frecuente es mayor de 3 meses, 4/16 (25%). Dentro de otros criterios se señaló el número de líneas de tratamiento que había recibido anteriormente el paciente, otras alternativas terapéuticas disponibles, existencia de biomarcadores predictivos de respuesta y características de subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de respuesta.

2. Criterios de eficacia: en relación al tipo de estudio que se requiere para aprobar el FFT, es necesario un ensayo clínico fase III que demuestre que el tratamiento es superior a la opción estándar (en el caso de no alternativas terapéuticas se consideró opción estándar el mejor tratamiento de soporte) en 2/38 (5,3%), se podría aprobar con un estudio fase II no comparativo en caso de que no se disponga de alternativas terapéuticas en 26/38 (68,4%), no se conocen los criterios de aprobación en 8/38 (21,1%) y otras opciones en 2/38 (5,3%). Entre los otros factores se encuentran factores dependientes del fármaco y la patología.

En el caso de patología oncológica de baja prevalencia y sin alternativas terapéuticas (por ejemplo sarcomas, otros tumores raros), se permite disponer de evidencia de menor nivel (fase II, serie de casos) en 37/38 (97,4%) de los centros.

En cuanto a los criterios de eficacia para considerar un beneficio como clínicamente relevante, (valor umbral de *hazard ratio* (HR) de la variable supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP), incremento de mediana de SG o SLP, únicamente los tienen establecidos en 6/38(15,8%), no los tienen establecidos 31/38 (81,6%) y son desconocidos en 1/38 (2,6%). De los que tienen establecidos estos valores, 2 hospitales establecen un incremento de SG mayor de 3 meses y SLP mayor de 5 meses, otros 2 un incremento de SG mayor de 2 meses, y un hospital especificó que se guía por los valores especificados en un artículo especial de la *American Society of ClinicalOncology* (ASCO)¹¹, cuyos valores umbral dependen del tipo de patología.

3. Criterios de seguridad: no es aceptable pequeños incrementos de SG o SLP a costa de mayor riesgo de toxicidad en 20/38 (52,6%), y es un aspecto secundario, se acepta mayor toxicidad si se incrementa SG, SLP en 18/38 (47,4%).

4. Umbral coste-eficacia: únicamente tienen establecido un umbral para los FFT en 5/38 (13,2%), en 31/38 (81,6%) no lo tienen establecido, y es desconocido en 2/38 (5,3%). De los cinco que lo tienen establecido cada uno utiliza un umbral diferente: 30.000, 40.000, 68.000, 60.0000-80.0000 euros por año de

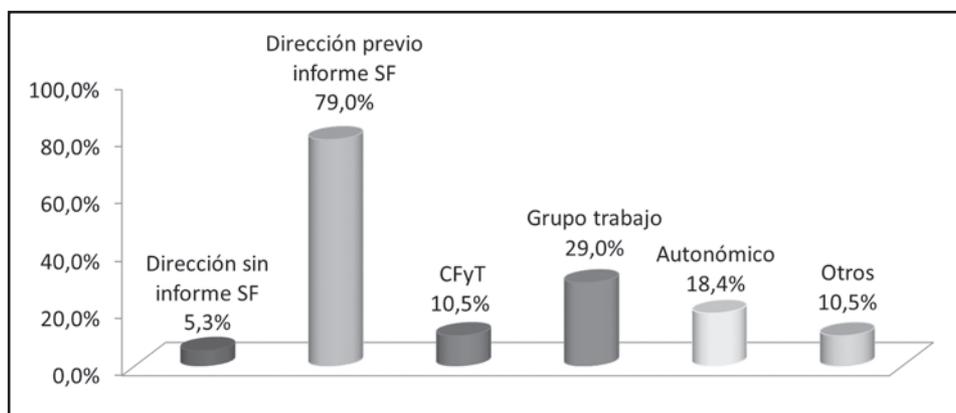


Figura 2. Procedimientos de autorización de los FFT

vida ganado ajustado a calidad (AVAC). Un hospital sigue los criterios *End of life* de NICE.

Los tratamientos oncohematológicos FFT que con mayor frecuencia se han utilizado durante el último año y que han requerido informe de evaluación elaborado por SF de los hospitales que han participado en la encuesta se detallan en la Tabla 3.

Discusión

Nuestra encuesta muestra variabilidad tanto en el procedimiento de utilización de los FFT oncohematológicos, como en los criterios que se utilizan para la aprobación de dichos fármacos y en los que finalmente utiliza cada centro en el área oncohematológica. Dicha variabilidad se ha puesto también de manifiesto recientemente en un estudio multicéntrico prospectivo en pacientes tratados con FFT¹².

La mayor parte de los hospitales tienen un porcentaje considerable de FFT oncohematológicos que no requieren autorización previa a la elaboración/dispensación del fármaco. Estos son en su mayoría, fármacos comercializados hace tiempo en los que los costes clínicos para obtener una nueva indicación no compensan

con los beneficios de una autorización de la misma y de los que se dispone de amplia experiencia de uso (por ejemplo carboplatino en cáncer de cérvix o fluorouracilo en cáncer de cabeza y cuello). En el posicionamiento de GEDEFO del año 2003, cuando todavía los FFT se consideraban usos compasivos según venía definido en el RD 561/1993, se recomendaba no tramitar tratamientos estándar utilizados en la práctica clínica habitual de fármacos cuyas fichas técnicas eran antiguas⁷.

El factor más importante que influye en el circuito de autorización-dispensación de estos fármacos es la evidencia disponible, aunque también son relevantes aspectos económicos, ya que el uso de medicamentos FFT de alto coste requiere que se exijan unos beneficios mínimos en cuanto a la obtención de resultados clínicos¹³, aunque no existen unos límites establecidos.

El circuito más ampliamente extendido es la autorización de la Dirección del Hospital previo informe de eficacia, seguridad, coste y conveniencia del SF, si bien cada vez es más frecuente que sea un grupo de trabajo dependiente de la CFyT donde están representados los Servicios implicados en la patología oncohematológica incluido el SF, donde se tomen las decisiones relacionadas con los FFT. También hay que destacar que en algunas Comunidades Autónomas

Tabla 3. FFT tramitados Junio 2013-Junio 2014

FÁRMACO	PATOLOGÍA
Adriamicina liposomal	LNH
Azacitidina	SMD bajo riesgo/LMA
Bendamustina	LH
Bevacizumab + Quimioterapia	Ca. cérvix/Ca. Ovario platino resistente/Gliomas
Bortezomib + lenalidomida	MM refractario
Bortezomib + lenalidomida + dexametasona	Inducción en MM
Cabazitaxel semanal	Ca. próstata
Capecitabina	Ca. páncreas/ Ca. cabeza y cuello
Cetuximab + paclitaxel	Ca. cabeza y cuello
Erlotinib + quimioterapia	Ca. pulmón no microcítico
Oxaliplatino / irinotecán	Ca. gástrico
Fotemustina	Glioblastoma
Gemcitabina + oxaliplatino	LNH
Imatinib	Melanoma, tumor desmoide
Lenalidomida	LNH, MM mantenimiento
Nab-Paclitaxel + gemcitabina	Ca. páncreas metastásico
Pazopanib	Ca. ovario/ GIST/ Ca. cérvix
Rituximab + bendamustina	LLC, LNH
Sorafenib	Ca. tiroides/GIST/sarcoma partes blandas
Sunitinib	Ca. mama/ Ca. tiroides
Temozolomida	Melanoma/astrocitoma anaplásico
Temozolomida + capecitabina	Tumor neuroendocrino

Ca: cáncer; MM: mieloma múltiple; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica.

hay comisiones centralizadas donde se evalúan estos usos. En la mayoría de los casos, hay una gran implicación de los farmacéuticos en el proceso de la evaluación y utilización de los medicamentos FFT, lo cual permite agilizar la toma de decisiones, al nivel que se determine.

La condición de uso diferente a las que aparecen en ficha técnica que con mayor frecuencia se tramita como FFT es la asociación con fármacos distintos, y la que menos, posología distinta. En el ámbito oncohematológico es muy frecuente que se empleen dosis diferentes para aumentar densidad de dosis o para adaptarse a los distintos esquemas y frecuencias (por ejemplo docetaxel y paclitaxel en dosis semanales o quincenales, cetuximab en dosis quincenal en cáncer colorrectal).

Medir resultados en salud es fundamental para mejorar la práctica asistencial y complementar los datos de la investigación clínica. En el caso de los FFT, medirlos adquiere mayor relevancia, ya que en ocasiones hay pocos datos clínicos que avalen su uso.

En cuanto a los criterios de aprobación, más de la mitad de los centros tienen establecidos criterios específicos del paciente que ayudan a la toma de decisiones junto con los aspectos de eficacia y seguridad de los fármacos en la indicación solicitada. Hay una tendencia al cambio en la actitud terapéutica del paciente oncohematológico, los especialistas son más realistas con respecto al pronóstico o a las expectativas de respuesta a los tratamientos oncológicos, se intenta suspender la quimioterapia cuando las posibilidades de éxito son mínimas, para tratar únicamente los síntomas (cuidados paliativos), así como limitar el uso de la quimioterapia a aquellos pacientes con buen estado general, salvo que se trate de tumores con altas probabilidades de respuesta¹⁴. Por tanto es muy razonable que en la evaluación individual de los FFT se tengan en cuenta factores del paciente para establecer las probabilidades de que éste se beneficie de dicho tratamiento.

Cabe destacar la homogeneidad en los distintos centros en aceptar un menor nivel de evidencia en el caso de que no existan alternativas terapéuticas, así como en tumores de baja prevalencia.

La mayor parte de los centros no tienen claramente establecido un criterio de eficacia para considerar un beneficio como clínicamente relevante, y tampoco el umbral coste-eficacia para aprobar un FFT. Para ser más ágiles y transparentes es fundamental trabajar en consensuar unos criterios objetivos de respuesta (HR, mediana de SG/SLP) que nos permitan establecer el beneficio clínico en los distintos tumores, independientemente de que se trate de una indicación autorizada o de un FFT.

En cuanto a la seguridad, un número importante de centros asumen un nivel de riesgo asociado a los tratamientos FFT en situaciones en las que no se disponen de otras alternativas. Este es un aspecto sobre el que se debería de reflexionar, ya que en un contexto paliativo es difícil justificar un pequeño aumento de supervivencia a costa de incremento de toxicidad.

En un porcentaje importante de hospitales se han tramitado como FFT segundas indicaciones incluidas en ficha técnica pendientes de financiación en nuestro país (abiraterona pre-quimioterapia en cáncer de próstata metastásico, bevacizumab en primera línea de cáncer avanzado de ovario en combinación con carboplatino y paclitaxel). Dichos fármacos no se han incluido en la tabla por no considerarlos propiamente como FFT.

Otros fármacos, como por ejemplo nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina en adenocarcinoma de páncreas metastásico, estaban en proceso de incluirse en la ficha técnica.

También tienen importancia la utilización de fármacos en indicaciones que por su baja prevalencia carecen de interés comercial (bevacizumab o fotemustina en glioblastoma).

Desde la entrada en vigor del RD 1015/2009 se ha potenciado que sea el protocolo asistencial el que establezca la alternativa y el orden en la alternativa, es decir, que si hay una alternativa terapéutica FFT que es mejor en eficacia y/o seguridad, está claro que debe ser de elección⁹.

Un ejemplo lo tenemos con el posicionamiento de la combinación de temozolomida más capecitabina en el tumor neuroendocrino pancreático metastásico de grado bajo e intermedio¹⁵, que no tiene indicación en ficha técnica, y por su eficacia, se utiliza en algunos hospitales antes que otras alternativas que sí la tienen.

Compartir y difundir la información de los distintos usos FFT que se están utilizando en el área oncohematológica presenta un enorme interés ya que hay una gran variabilidad en el uso de medicamentos oncológicos en esta modalidad.

Una de las limitaciones de este trabajo es el bajo porcentaje de participación, que puede dar lugar a un sesgo en los resultados, ya que es posible que hayan respondido a la encuesta los hospitales que tienen mejor descrito el procedimiento de utilización de los medicamentos FFT. No obstante, creemos que es de interés ya que hay escasos datos publicados en la bibliografía sobre este tema.

En una línea de trabajo futuro, a partir de los resultados de esta encuesta, se podrían consensuar criterios de uso para los FFT que con mayor frecuencia estamos utilizando en nuestro país, así como medir los resultados en salud que se están obteniendo en los distintos hospitales.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés pertinente a la publicación de este artículo.

Agradecimientos

A todos los farmacéuticos que han participado en la encuesta en ambos grupos.



ANEXO 1. ENCUESTA SOBRE LOS MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA EN ONCOHEMATOLOGÍA

DATOS REMITENTE

Nombre persona contacto:	Hospital:
Teléfono:	e-mail:
Localidad:	Grupo al que perteneces: <input type="checkbox"/> GEDEFO <input type="checkbox"/> GENESIS

1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE ACTIVIDAD

a) Número de camas:

- ≤ 250
- >250-≤500
- >500

b) Dependencia funcional:

- Público
- Privado
- Otros

c) Finalidad asistencial

- Oncológico
- General
- Comarcal
- Otros:

d) Media de preparaciones citostáticos intravenosos/mes:

e) Media de dispensaciones ANEOS/mes:

f) Número de EC de oncohematología activos/anual:

g) Número de informes /año distintos que realiza el Servicio de Farmacia para tramitar FFT en todas las patologías:

Informes distintos todas las patologías realizados/ año

h) Número de informes/año distintos que realiza el Servicio de Farmacia para tramitar FFT en patología oncohematológica:

Informes distintos oncohematología realizados / año

2. PROCEDIMIENTO UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS FUERA FICHA TÉCNICA

a) ¿Existe en su centro un procedimiento escrito y aprobado institucionalmente de actuación y metodología en el uso de medicamentos FFT?

- Sí
 No

b) De todos los FFT oncohematológicos que se prescriben en su centro (distintas indicaciones), indique aproximadamente la proporción en la que es necesaria autorización previa a la dispensación (Dirección Médica, CFyT...)

- Baja (0-20%). El médico prescriptor es el único responsable en la mayoría de los FFT.
- Moderada (>20-50%).
- Alta (>50-80%).
- Muy alta (>80-100%). Una proporción muy elevada de todos los FFT requieren autorización previa.



c) El circuito de autorización-dispensación de estos medicamentos en su hospital depende fundamentalmente de *(multirespuesta, marcar todas las que procedan)*:

- Evidencia disponible
- Ratio coste-eficacia
- Impacto presupuestario
- Es independiente de estos factores

d) Para los FFT en los que es necesario autorización expresa de dicho tratamiento previo a la dispensación, el procedimiento establecido al que se ajusta habitualmente es *(multirespuesta, marcar todas las que procedan)*:

- Autorización de la Dirección del hospital sin informe del Servicio de Farmacia.
- Autorización de la Dirección del Hospital previo informe de eficacia, seguridad, coste y conveniencia del Servicio de Farmacia.
- Autorización de la CFyT previo informe del Servicio de Farmacia.
- Autorización en un grupo de trabajo dependiente de la CFyT en el que participa el Servicio de Farmacia.

Por favor en caso afirmativo señala que personas forman este grupo:

- Otros. Por favor, especificar procedimiento:

- Se autoriza a nivel autonómico (indicar comunidad autónoma):

b) En el procedimiento de evaluación de FFT oncológicos, señale los criterios de aprobación (EFICACIA) más habituales de dicha solicitud:

- Es necesario un estudio fase III que demuestre que el tratamiento es superior a la opción estándar. (En el caso de no alternativas terapéuticas se considera opción estándar el mejor tratamiento de soporte).
- Solo si el paciente carece de alternativas
- Aunque el paciente tenga una alternativa más coste-efectiva (pero menos eficaz)
- Se podría aprobar con un estudio fase II no comparativo, pero solo en caso de que no se disponga de alternativas terapéuticas.
- No conoces los criterios de aprobación.
- Otros. Por favor, especificar cual:

c) En el procedimiento de autorización de FFT en patología oncológica de baja prevalencia y sin alternativas terapéuticas (Ej. sarcomas, otros tumores raros), indique si se permite disponer de evidencia de menor nivel (fase II, serie de casos):

- Si
- No

d) ¿Hay establecidos unos criterios de eficacia para considerar un beneficio como clínicamente relevante (por ejemplo: valor umbral de HR, incremento de supervivencia)?

- Si
- Valor umbral de HR de la variable principal (SG, SLP). Por favor indicar:
- Incremento de supervivencia de la variable principal (SG, SLP) Por favor indicar:
- Otros. Por favor, especificar cual:
- No
- Desconocido



e) En el caso de que la indicación sea la autorizada, pero las condiciones de uso distintas a las que aparecen en ficha técnica (vía de administración, asociaciones, población, posología), ¿se sigue el mismo procedimiento?:

- En todos los casos
- En algunas ocasiones:
 - Señale las condiciones de uso que se tramitarían como FFT:
(*multirespuesta, marcar todas las que procedan*)
 - Vía de administración distinta
 - Asociación distinta
 - Población distinta
 - Posología distinta
- Nunca

f) ¿Se exige protocolización del uso fuera de ficha técnica cuando se va a utilizar en un número más elevado de pacientes?

- Sí
- No

g) ¿Se exige informe de evolución de los tratamientos autorizados?

- Sí
- No
- En algunos casos por su interés

3. CRITERIOS APROBACIÓN

a) ¿Existen criterios específicos de la situación del paciente para la aprobación?

- Si (*multirespuesta*)
 - ECOG (PS). Por favor indicar cuál/es:
 - Expectativa de vida. Por favor indicar cuál:
 - Otros. Por favor, especificar cuáles:
- No
- Desconocido



e) Señale como se valora la SEGURIDAD dentro de los criterios de autorización de FFT en Oncología.

- La seguridad es un aspecto tan importante como la eficacia. No es aceptable pequeños incrementos de SG o SLP a costa de mayor riesgo de toxicidad.
- Es un aspecto secundario, se acepta mayor toxicidad si se incrementa SG, SLP.

f) ¿Hay establecido un umbral de coste-eficacia para aprobar un FFT? (En aquellos casos que dispongamos de datos comparativos).

- Sí. Por favor, especificar cuál
- No
- Desconocido

4. TIPOS DE FFT

Por favor, detalle en la tabla los diez tratamientos oncológicos FFT (fármacos e indicación) que con mayor frecuencia se han utilizado en su hospital en el último año y que requieren informe de evaluación elaborado por el Servicio de Farmacia. En el caso de que en el Servicio de Farmacia no se realicen los informes, señale los que se han tramitado.

	FÁRMACOS	INDICACIÓN	Nº PACIENTES
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Bibliografía

1. Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):344-7.
2. Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammong JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):336-43.
3. Mitka M. Off-label cancer drug compendia found outdated and incomplete. *JAMA.* 2009;301(16):1645-6.
4. Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori.* 2009;95(6):647-51.
5. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):505-12.
6. Pfister DG. Off-Label Use of Oncology Drugs: The Need for More Data and Then Some. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):584-6.
7. Busto F. Documento de consenso para la utilización de medicamentos en la modalidad de uso compasivo en la terapéutica onco/hematológica. [monografía en Internet]. Madrid: GEDEFO; 2003 [Citado 08-01-2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/Web_Doc_con_Compasivo.pdf.
8. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio de 2009.
9. Delgado O, Puigventos F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009;33(5):237-9.
10. Grupo GENESIS. Utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica. [monografía en Internet]. Madrid: GENESIS; 2009 [Citado 25-02-2015] Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf
11. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1277-80.
12. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1385-93.
13. García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-77.
14. Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2060-5.
15. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011;117(2):268-75.



ORIGINALES

Economic evaluation in collaborative hospital drug evaluation reports

Ana Ortega^{1,2}, María Dolores Fraga^{1,3}, Roberto Marín-Gil^{1,4}, Eduardo López-Briz^{1,5}, Francesc Puigventós^{1,6} and George Dranitsaris⁷

¹Group for drug evaluation, standardization and research in drug selection (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). ²Pharmacy Services, Clínica Universidad de Navarra (Pamplona), Spain. ³Pharmacy Services, Hospital General Mancha Centro (Alcázar de San Juan), Spain. ⁴Pharmacy Services, Hospital Universitario de Valme, AGS Sur de Sevilla, Spain. ⁵Pharmacy Services, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia), Spain. ⁶Pharmacy Services, Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca), Spain. ⁷School of Medicine, University of Ioannina, Greece.

Abstract

Objective: economic evaluation is a fundamental criterion when deciding a drug's place in therapy. The MADRE method (Method for Assistance in making Decisions and Writing Drug Evaluation Reports) is widely used for drug evaluation. This method was developed by the GENESIS group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH), including economic evaluation. We intend to improve the economic aspects of this method. As for the direction to take, we have to first analyze our previous experiences with the current methodology and propose necessary improvements.

Method: economic evaluation sections in collaboratively conducted drug evaluation reports (as the scientific society, SEFH) with the MADRE method were reviewed retrospectively.

Results: thirty-two reports were reviewed, 87.5% of them included an economic evaluation conducted by authors and 65.6% contained published economic evaluations. In 90.6% of the reports, a Budget impact analysis was conducted. The cost per life year gained or per Quality Adjusted Life Year gained was present in 14 reports. Twenty-three reports received public comments regarding the need to improve the economic aspect. Main difficulties: low quality evidence in the target population, no comparative studies with a relevant comparator, non-final outcomes evaluated, no quality of life data, no fixed drug price available, dosing uncertainty, and different prices for the same drug.

Conclusions: proposed improvements: incorporating different forms of aid for non-drug costs, survival estimation and adap-

Evaluación económica en los informes de medicamentos realizados de forma colaborativa

Resumen

Objetivo: la evaluación económica es un criterio fundamental en el posicionamiento de medicamentos. El método MADRE (Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos) es ampliamente utilizado en la evaluación de medicamentos. Fue desarrollado por el grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), e incluye una evaluación económica. Con objeto de mejorar los aspectos económicos de este método, analizaremos la experiencia previa con esta metodología y propondremos mejoras.

Método: revisión retrospectiva de las evaluaciones económicas en los informes de evaluación de medicamentos realizados de forma colaborativa (como SEFH) con el método MADRE.

Resultados: se revisaron 32 informes, el 87,5% incluían una evaluación económica realizada por los autores y un 65,6% una publicada. El 90,6% incluían un análisis de impacto presupuestario. 14 informes incluían el coste por año de vida o por año de vida ganado ajustado por calidad. 23 informes recibieron alegaciones relacionadas con la evaluación económica. Las principales dificultades fueron: baja calidad de la evidencia en la población diana, falta de estudios comparativos con el comparador relevante, resultados finales no evaluados, falta de datos de calidad de vida, precio del medicamento no fijado, incertidumbre en la dosis y diferentes precios del medicamento.

Conclusiones: mejoras propuestas: incorporar ayudas para inclusión de costes no farmacológicos, estimación de la supervivencia

This paper is part of a research project entitled "Guide for economic evaluation and budget impact analysis in drug evaluation reports" which receives funding from the Spanish Foundation of Hospital Pharmacy.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aortega@unav.es (Ana Ortega).

ting published economic evaluations; establishing criteria for drug price selection, decision-making in conditions of uncertainty and poor quality evidence, dose calculation and cost-effectiveness thresholds depending on different situations.

KEYWORDS

Pharmacy service; Hospital; Pharmacy and therapeutics committee; Cost effectiveness analysis; Budget Impact analysis; Economic evaluation

Farm Hosp. 2015;39(5):288-296

Contribution to scientific literature

GENESIS group of Spanish Society of Hospital Pharmacy works collaboratively in drug evaluation since 2005 using its MADRE method. This paper provides a review of economic aspects of 32 one-drug evaluation reports done collaboratively.

Some improvements can be proposed to facilitate drug economic evaluation in MADRE program, e.g. establishing criteria for drug price selection, decision making under uncertainty or cost-effectiveness thresholds in different situations.

Introduction

Drug evaluation and selection is one of the key tools for establishing drug policy in hospitals. New drugs are evaluated by Pharmaceutical and Therapeutic committees in order to decide their possible inclusion in the formulary and the criteria for their use. This activity has been widely developed in Spain¹ and in other countries as well². Since the start of this activity, hospital pharmacists have been the leaders and they are the main writers of the drug evaluation reports used to support the decisions made by the Pharmacy and Therapeutics Committees.

Approximately 10 years ago in Spain, there was no centralized state initiative for drug selection so a horizontal collaborative system for drug evaluation was initiated. This system was conducted with the voluntary participation of hospital pharmacists throughout Spain. The GENESIS group (**G**rupo de **E**valuación de **N**ovedades, **E**standarización e **I**nteracción en **S**elección de **M**edicamentos, meaning group for drug evaluation, standardization and research in drug selection) was then created within the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). The group was made up of pharmacists who were widely experienced in drug evaluation.

The GENESIS-SEFH group established a method for drug evaluation reports called the MADRE method (**M**étodo de **A**yuda para la toma de **D**ecisiones y la **R**ealización de **E**valuaciones de medicamentos, meaning method for assistance in making decisions and writing drug evaluation reports)³. The first version was published in 2005⁴. A study conducted in 2006-2007 showed that MADRE was the reference method used in Spanish hos-

pitais for this purpose⁵ and in subsequent years, it was also adopted by drug evaluation groups from different health services and regions⁶⁻¹¹. At the end of 2012, a new version of the MADRE program was published³. Aspects such as disease description, data extraction in survival analysis, indirect comparisons, therapeutically equivalent alternatives and certain aspects of economic evaluation and budget impact were improved.

PALABRAS CLAVE

Servicio de farmacia de hospital; Comisión de farmacia y terapéutica; Análisis coste-efectividad; Análisis de impacto presupuestario; Evaluación económica

Farm Hosp. 2015;39(5):288-296

pitais for this purpose⁵ and in subsequent years, it was also adopted by drug evaluation groups from different health services and regions⁶⁻¹¹. At the end of 2012, a new version of the MADRE program was published³. Aspects such as disease description, data extraction in survival analysis, indirect comparisons, therapeutically equivalent alternatives and certain aspects of economic evaluation and budget impact were improved.

In 2013, a national committee was created for writing drug therapeutic positioning reports, called IPTs¹²; autonomic representatives and members of the Drug Spanish Agency and of the Ministry of Health participated. IPTs could be a reference or the main reference for evaluation committees at different levels¹³. However, up to now, economic evaluation has not been included in these IPTs. Therefore, GENESIS reports continue to be important documents for drug evaluation committees in hospitals, and on health services and autonomic levels.

The main instrument for the diffusion of MADRE and drug evaluation reports is the GENESIS-SEFH webpage (<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>). This diffusion has contributed to the standardization and quality improvement of hospital drug evaluation reports. However, different analyses showed that there was some need for improvement^{5,14}; their results helped to improve the method in the 2012 version. In one study⁵ 1,805 drug evaluation reports conducted in 175 hospitals were reviewed. The findings showed different concluding decisions despite the fact that all the reports used the similar methodology. It was also observed that different evaluations carried out on the same drug and indication were conducted simultaneously, reflecting inefficient repetition of the same work.

Due to the aforementioned facts, the GENESIS-SEFH group decided to work collaboratively on reference drug evaluation reports which would be useful for the entire country. In 2010, the new collaborative process was initiated; different reviewers from different hospitals now work together on the evaluations. Firstly, an author writes the report which is reviewed by a tutor as well as by the members of the GENESIS coordinating group. This report is made available to the public and emailed to pharmaceutical companies and related scientific societies for allegation and comments. The comments are answered by the tutor. Both the accepted and rejected comments are

included in the final published version of the report. This final version also includes the positioning of GENESIS-SE-FH, the group which represents the scientific society.

As part of this dynamic and continuous improvement process, the GENESIS group has now placed great importance on the economic evaluation aspect. It is a key issue when deciding a drug's place in therapy. Even though economic evaluations have undergone improvements throughout time, the need to include more explanations as well as tips and tools for improving the economic content of these drug evaluation reports has been recognized. With the objective of focusing in on these necessary improvements, we have decided to review and analyze the economic content of every drug evaluation report already made in a collaborative manner so as to identify the principal difficulties and to make adequate improvement proposals.

Methods

Every drug evaluation report carried out with the use of the GENESIS collaborative method and then published on the web page before February 2015 was reviewed.

Reports in which more than one drug was evaluated were excluded in order to avoid the difficulty of evaluating the report with different conclusions or methods for each evaluated drug and to avoid double counting of common parts. In addition, the MADRE method was originally designed to evaluate one drug per report, in spite of the fact that it can be used for evaluating various drugs simultaneously. In any case, this exclusion was not going to significantly alter the results because the multiple drug evaluations were only a small percentage of all the reports.

Data were extracted to an Excel page for analysis. Extracted variables were:

- Descriptive: drug name, evaluated indication and date of publication on the web.
- Variables related with sections included in the report: Whether or not all sections were included and which were missing. The MADRE method includes 9 sections: 1. Drug identification and authors, 2. Applications and evaluation process, 3. Descriptive area: medicine and health problem, 4. Pharmacological area, 5. Efficacy evaluation, 6. Safety assessment, 7. Economic evaluation, 8. Convenience, 9. Conclusions, 10. References. Each section includes different subsections.
- Variables related to the economic evaluation section of the evaluation report:
 - Whether or not all the MADRE economic evaluation sub-sections were included, the ones that were missing, and the ones that were not considered to be applicable to the study. These sub-sections are: 1. Cost and incremental costs, 2. Published economic evaluations, 3. Economic evaluation carried out by the author of the report (cost-effectiveness analysis), 4. Budget impact at a hospital level, 5. Budget impact at a primary care level, 6. Budget impact at a region/country level.

- Whether or not other non-drug costs were included; if so, identification of considered costs.
- Whether or not a cost-effectiveness analysis was carried out by the author; which main effectiveness measure was used; from where it had been obtained; and whether or not a subgroup analysis was conducted. The numeric result of the cost-effectiveness analysis, its confidence interval and units. In addition, whether or not a sensitivity analysis was conducted.
- Whether or not a published cost-effectiveness analysis was reported, who the author was, and what the results were.
- Whether or not the economic evaluation was considered when positioning the drug, and what the positioning was.
- Whether or not there was a proposed price for the new drug based on the economic evaluation. When the drug price had not yet been set in Spain, some reports included a cost-effective price proposal.
- Whether or not public comments regarding the economic evaluation part were received, who made them, what aspects did they make reference to, and whether or not the comments were accepted.
- Finally, the reviewer collected the main problems found in the economic section of the reports because they were patent in the report or because they were commented on in the report elaboration process.

Results

By February 2015, 36 drug evaluation reports conducted by hospital pharmacists following the collaborative method were available on the GENESIS web page. Four were excluded from the analysis because they evaluated more than one drug: one evaluated oral anticoagulant agents, another bendamustine and rituximab, the third one evaluated bosutinib and ponatinib, and the fourth one evaluated ipilimumab and vemurafenib. Therefore, 32 drug evaluation reports were included in the analysis. Of these, four were in a draft phase; therefore, public comments had not been included yet. In four reports, off-label indications were evaluated.

The drugs and indications evaluated are shown in Table 1. Three reports were published in 2015, eleven in 2014, three in 2013, eight in 2012, four in 2011, and three in 2010. All parts of the MADRE method were included in each report.

With reference to economic evaluation **sections**:

- Drug costs and incremental costs vs. comparator were included in each report.
- An economic evaluation was conducted by the authors in 87.5% of the reports; these were cost-effectiveness analyses in 24 cases and cost-minimization analyses in 4 cases. Of the four remaining reports, two failed to include a section dedicated to economic evaluation, while the third case included a comment

Table 1. Evaluated drugs and indications

Drug	Indication
Abiraterone	Naïve castration resistant metastatic prostate cancer
Adalimumab	Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), uveitis associated to JIA (OL)
Aflibercept	Metastatic colorectal cancer
Bedaquiline	Multi-resistant pulmonary tuberculosis
Belatacept	Prophylaxis in kidney transplant
Bevacizumab	Age related macular degeneration (OL)
Brentuximab	Relapsing CD30+ Hodgkin Lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma
Cabazitaxel	Metastatic prostate cancer
Ceftaroline	Community acquired pneumonia, skin and soft tissue infection
Autologous human chondrocytes	Repair of cartilage defects of the knee
Crizotinib	Non-small cell lung cancer
Dabigatran	Atrial fibrillation
Eribulin	Locally advanced or metastatic breast cancer
Everolimus	Pediatric sub-ependymal Giant Cell Astrocytoma
Fidaxomicin	<i>Clostridium difficile</i> infection
Fingolimod	Remittent recurrent multiple sclerosis
Ipilimumab	First line of unresectable or metastatic melanoma
Ivacaftor	Cystic fibrosis in patients > 6 years old and with G551D mutation in gen CFTR
Nab-paclitaxel	Pancreatic cancer
Pazopanib	Advanced renal cell cancer
Pertuzumab	Unresectable locally recurrent or metastatic breast cancer
Plerixafor	Hematopoietic stem-cell mobilization in patients < 18 years old (OL)
Prasugrel	Antithrombotic prophylaxis in Acute Coronary Syndrome (ACS) with percutaneous intervention
Raltegravir	HIV in naïve adults
Regorafenib	Gastrointestinal stromal tumor
Romiplostim	Idiopathic thrombocytopenic purpura in patients <18 years old (OL)
Sofosbuvir	Hepatitis C
Sunitinib	Neuroendocrine pancreatic tumor
Ticagrelor	ACS
Tolvaptan	Inadequate secretion of antidiuretic hormone
Trastuzumab emtansine	Locally advanced or metastatic her2+ breast cancer
Vedolizumab	Crohn's disease

OL = Off-label.

saying that said type of evaluation was not applicable, and the fourth report included a budget impact analysis.

- In 65.6% of the evaluations, a published economic evaluation was available and commented on in the report. In all but two of the reports, the published economic evaluation section was included (either including information from the publication or indicating that a search had been conducted but no published economic evaluation had been found).
- In 90.6% of the reports, some type of budget impact was included. Hospital impact was included in 43.7% of the cases, primary care impact in 6.2%, and national impact in 71.9% of the cases.

With regard to **costs**, the drug costs were always included. Non-drug costs were only included on five occasions. In one case, these costs corresponded to surgery, arthroscopy and rehabilitation; other cases involved International Normalized Ratio (INR) test, febrile neutropenia, adverse effects and intravenous administration of drugs, and day care hospitalization. In other reports, some costs were identified but not quantified. In one additional report, a sensitivity analysis was conducted, including failure and hospitalization costs.

In relation to the **cost-effectiveness** analysis conducted by the author of the drug evaluation report, this was included in 24 reports, accounting for 75% of the evaluated drugs. Three reports did not include this section;

Table 2. Effectiveness units used in cost-effectiveness analyses conducted by the authors of drug evaluation reports

Effectiveness unit	Number of reports	Percentage of the 32 reports
Percentage of patients with clinical event*	11	34.4
Median overall survival	8	25
Median progression free survival	3	9.4
Quality adjusted life year (QALY)	2**	6.2

*Clinical event varies between reports, it can be: patients with a specific reduction in tumor size, with normal natremia at 30 days, with recurrence, cured, with response, without stroke, with remission, alive, with adequate cell count.

**In 4 additional reports cost/QALY was calculated but it was not identified as the main analysis.

one included a budget impact analysis in this section, and in 4 reports (15.6%), since no difference was found between treatments with regard to health effects, a cost minimization analysis was conducted. In Table 2, the effectiveness units used are shown. Health results were obtained from clinical trials except on two occasions. On one occasion, QALYs were obtained from another study, and in the other case, they were obtained from clinical trials with some assumptions.

Subgroup analysis was performed in 9 (28.1%) evaluations.

With regard to the mean cost-effectiveness ratio, in the 14 reports that calculated the cost per life year gained or per quality adjusted life year gained, this ratio was 108,088€. This ratio was less than 30,000 € on just one occasion; in five drugs, the ratio was approximately 50,000-60,000€, in one case between 70,000 and 80,000, and in 7 cases, it was more than 100,000€.

A **sensitivity analysis** was conducted in every report that included a cost-effectiveness analysis except in two cases. However, most of the time the analysis was not identified as a sensitivity analysis and it was a one-way sensitivity analysis. Variables analyzed in sensitivity analyses are listed in Table 3.

National **Budget impact** was present in 24 reports. Its methodology and uncertainty estimation differed between reports. Mean national impact was approximately 71 million euros with a wide range of variability; the median value was 24 million euros; minimum being 0.1 and maximum being 1,129 million euros. Thirteen reports also included national health impact, with health variables being very diverse; the life years gained were only estimated on 3 occasions.

Twenty-one evaluations included a **published economic evaluation**. This was carried out by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on nine occasions, by the Scottish Medicines Consortium in 6 cases, by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) in two reports, and one was made by the Australian Medical Services Advisory Committee (MSAC) while one was made by the World Health Organization (WHO); the rest were papers published by other professionals. Seventeen reports included cost-effectiveness analysis, with cost per QALY as the main result.

Twenty-three reports received **public comments** regarding the economic section, 22 of which were made by pharmaceutical companies. The comments made re-

Table 3. Variables used in sensitivity analysis (the effect of multiple variables could be evaluated in one report)

Variable	Number of reports that include each variable in the sensitivity analysis
Confidence interval of the main clinical trial result	12
Data obtained from a different source	1
Quality adjusted life years (QALYs)	4
Overall survival at a certain point in time	4
Different treatment durations	2
Different costs	2
Other outcome variables (patient cured, non-neutropenic, with non-fatal myocardial infarction, with sustained viral response at 12 weeks, etc.)	5
Including other costs	1
Another comparator	2
Other utility values	2
Other scenarios	1

ference to costs and incremental costs in 17 evaluations, another 17 referred to cost-effectiveness analysis conducted by the author; on four occasions the comments were related to hospital budget impact, one was con-

cerning budget impact in primary care and 10 regarding national budget impact. One drug evaluation report could have several comments regarding different sections. Main comments are included in Table 4. In three

Table 4. Comments on the economic section received during the public allegation period

Content	Number of reports
Effectiveness measures	
Just clinical trial results are analyzed	1
Conduct ICER with other variables different from the main variable	1
Use the difference in median overall survival even if it is not statistically significant	1
Use mean survival data instead of median	2
Not to make assumptions in utility values	1
Comparator	
Use a different comparator	1
Do not use indirect comparisons	1
Costs	
Use a different treatment duration	5
Use just official drug costs (referenced in BOTPlus 2.0)	1
Do not use a drug price that is not yet approved	1
Do not consider left-over vials	1
Consider left-over vials	1
Apply drug discounts according to Spanish legislation	2
Include other costs	5
Use PVL instead of PVP	2
Do not use foreign drug costs	1
Establish which patient weight has to be considered when calculating doses	1
Use PVL, not real hospital acquisition cost	1
Do not use DDD if not set by WHO, use doses in OL	1
For women, use 60-65 kg as dosing weight	1
Calculation errors	1
Price	2
Cost calculations	2
Accept variability in dosing calculation	1
Cost-effectiveness	
Do not use EoL criteria	1
Do not use non-definitive NICE results	1
Include one published economic evaluation	2
Do not use NICE criteria	1
Do not calculate cost per NNT	3
Include reports from other evaluating bodies (universities, associations, companies)	1
Budget impact	
Use a different population in BI	4
Use a different alternative in BI	2
Consider a partial introduction of the new drug in the BI	2
Cost for primary care drugs must not be the total drug cost as there is co-payment by the patient	1

BI = Budget impact, BOT= Spanish drug database that includes official drug prices; DDD = Defined daily dose, EoL = "End of life" criteria; ICER = Incremental cost-effectiveness ratio; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NNT = Number needed to treat; OL= Off-label use, PVL = Company selling price, PVP= Public selling price, OS = Overall survival WHO = World Health Organization.

reports, no comments were accepted by the authors; in 13 reports, some comments were accepted and in 7 evaluations, every comment was accepted and included in the report.

In every report, except for three evaluations, economic aspects were clearly considered when deciding a drug's place in therapy. In 8 reports, a drug cost was proposed.

At the end of the evaluation, a proposal was included in 31 of the 32 reports. In 5 cases, the recommendation was to not include the drug in the hospital formulary; in four cases the evaluated drug was considered to be a therapeutically equivalent alternative; in one case it was considered as an alternative treatment without considering it as being therapeutically equivalent, and in 19 reports the recommendation was to include the drug with specific criteria for its use. On two occasions the decision was postponed until more data were available.

Problems in economic sections identified by the reviewer are listed in Table 5.

Discussion

Drug evaluation reports are now more comprehensive than those published before 2010. Before this date, some sections were not included and the content was quite simple¹⁴.

When drugs are evaluated, no published economic evaluation is available in approximately 35% of the cases. It is necessary to conduct an economic evaluation, not only because it is absent, but also because it is frequently difficult to adapt a published economic evaluation due to problems in evaluating its quality and the lack of access to some data. In this study, an economic evaluation was conducted by the authors in 87% of the reports, a higher percentage than in drug evaluations conducted between 2004 and 2007¹⁴. A similar trend was observed with the budget impact analysis.

The main difficulties faced when conducting economic evaluations in these reports include the lack of: qua-

Table 5. Main problems identified in economic evaluations

Problem	Number of reports
Comparator issues	
Lack of comparative studies vs. the preferred alternative, and indirect comparison is not possible	6
Lack of comparative studies vs. the preferred alternative, and indirect comparison is not statistically significant	2
Lack of comparison with active alternatives	7
Health outcome issues	
Final outcome results not available	5
No long-term overall survival data	11
Insufficient efficacy evidence, benefit-risk balance unknown	3
No subgroup evidence	3
Deficiencies in clinical trials	1
No overall survival results	6
No utility values	4
Various outcome variables, differences in the main variable are not statistically significant; however, there are differences in other variables.	3
No long-term safety data	3
Evidence from non-inferiority studies	1
Combined main outcome variable	1
Target population different from that included in trials	1
No definitive evidence in target subgroup	1
Costs	
No drug price available	10
Drug dose or duration not clearly defined	6
Important costs are missing	1
Reimbursed vs. official price	1
Cost-effectiveness	
Calculate ICER when adding one drug to standard treatment	1
No published economic evaluations available	3

ICER = Incremental cost-effectiveness ratio.

lity data in target population, comparative evidence with alternative drugs being used in clinical practice, long term results, quality of life data, drug price, and clear dosing strategy. Another difficulty concerns the availability of various drug prices

The lack of a drug price was partially managed in the new MADRE version, including recommendations for maximum drug price proposal calculation so as to make a drug cost-effective. This method is based on the estimation of the incremental QALYs obtained with one drug vs. an alternative one, and multiplying it by the threshold willingness to pay per QALY gained most frequently used in Spain, although it is not an official number.

The quality of the economic sections has increased; however, there is still room for more improvement. The following important ideas should be kept in mind:

1. To include other costs in addition to the drug costs. To make it easier, a table with the most frequently used costs can be included in the MADRE program. For example, in oncology, the cost of one hospitalization day, one hour cost in day care, cost of a neutropenic episode, of a neutropenic infection, and so on. In cardiology, the cost of a myocardial infarction, in hepatology the cost of a liver transplant, etc.
2. To include helpful tips on calculating survival means from survival curves, to facilitate the use of cost/LYG or cost/QALY gained, which is the only measure that permits comparisons between different pathologies and decreases subjectivity in cost-effectiveness classification, even with its limitations.
3. To include helpful tips for performing sensitivity analysis and for interpreting it, as well as tips for incorporating this uncertainty in the decision-making process. It could be interesting to give some examples of variables frequently tested in sensitivity analyses.
4. To include instructions regarding how to transfer QALY published data to our context.
5. To identify the main analysis from the analyses conducted as part of the sensitivity analysis in every report.
6. To fix criteria when it is possible to conduct a cost-minimization analysis instead of a cost-effectiveness analysis, considering statistical and clinical differences between treatments.
7. To establish criteria for selecting prices for calculations (official price for the hospital, price for the patient, reimbursed price, real hospital acquisition price, price as a foreign drug, etc.), if different criteria are necessary for ambulatory care drugs and hospital drugs, consideration of vial left-overs, etc. Uniformity in calculations is necessary for fair budget distribution.
8. To give recommendations regarding how to handle the lack of comparative studies when indirect comparisons are not possible.
9. To propose methodology for drug evaluations with poor or nonexistent evidence.
10. To establish procedures when final variables, such as survival, cannot be estimated.
11. To set criteria for dosing calculations according to weight, body surface area, etc. as well as the duration of therapy.
12. To establish recommendations for efficiency criteria in specific situations, such as orphan drugs, *end of life*, etc.
13. To give recommendations regarding a gradual introduction of the new drug when calculating budget impact.
14. To establish criteria for subgroup analysis.
15. To propose a cost-effectiveness threshold, even if it is not official, in order to base all the recommendations on the same criterion.
16. To explicitly show criteria for decision making.

In conclusion, reviewing the economic sections of the drug evaluation reports conducted by Spanish hospital pharmacists in a collaborative manner has helped to identify the main difficulties that arise when conducting this part of the reports. This review has also led to the proposal of at least 16 improvements for facilitating and increasing the quality of the economic evaluation section in the drug evaluation reports.

Conflict of interest

No author has any conflict of interest related with the content of this manuscript.

References

1. Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. *Pharm World Sci.* 2010; 32: 767-75.
2. Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventós F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm.* 2011; 33:475-83.
3. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. [Cited 10-03-2015]. Available in <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>.
4. Grupo de trabajo GENESIS de la SEFH. Programa MADRE, Manual de procedimientos. Versión.3.0, Sep 2005. [Cited 10-03-2015] Available in: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/A_MADRE_MANUAL_3_0_COMPLETO_sinimag.pdf.
5. Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME, en representación de GENESIS de la SEFH. Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España. *Farm Hosp.* 2011; 35:304-14.

6. Gobierno de Aragón. Departamento de salud y consumo. ORDEN de 22 de octubre de 2009, de la Consejera de Salud y Consumo, por la que se regula la constitución y funcionamiento de la Comisión de Evaluación del Medicamento de los hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón: Boletín Oficial de Aragón 223(27150) 17/11/2009 [Cited 10-03-2015]. Available in: <http://www.boa.aragon.es/cgi-bin/BOAE/BRSCGI?CMD=VEROBJ&MLKOB=457416463030>.
7. Servicio Andaluz de Salud: Proceso de actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. [Cited 28-04-2011]. Available in : <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Home.html>.
8. Clopés A. Els nous medicaments oncològics: com diferenciar la innovació. E-farma RSB. 2009; 8: 1-3. [Cited 28-04-2011]. Available in: http://www10.gencat.cat/catsalut/rsb/farmacia/efarma/articulos/nous_medicaments_oncologics.pdf.
9. Servei de Salut Illes Balears. Comisión de Evaluación de Medicamentos del Servei de Salut de les Illes Balears. Introducción a la actividad de la comisión. [Cited 10-03-2015]. Available in: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm.
10. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia. Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Boletín Oficial de la Región de Murcia. 21 de abril de 2014. Número 90: 15818-50. [Cited 10-03-2015]. Available in: <http://www.borm.es/borm/documento?obj=anu&id=699316>.
11. Normativas y legislación de comunidades autónomas y servicios de salud. Página web Genesis sobre selección de medicamentos. [Cited 10-03-2015]. Available in: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/legislacion_1.htm.
12. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. Documento aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia del SNS 21 de Mayo de 2013 [Cited 10-03-2015]. Available in: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>.
13. López Briz E, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Marín Gil R, Clopés Estela A, en nombre del grupo GENESIS de la SEFH. La evaluación de medicamentos y los seis servidores de Kipling. Boletín de la AES. 2013; 76 (marzo 2013). [Cited 10-03-2015]. Available in: <http://www.aes.es/boletines/index.php?idB=17>.
14. Ortega Eslava A, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Calderón Hernanz B, Vilanova Boltó M, en representación de GENESIS de la SEFH. Caracterización y variabilidad de los informes de evaluación de medicamentos en la página Web del grupo GENESIS de la SEFH. Farm Hosp. 2011; 35:140-7.



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Vedolizumab in Crohn Disease genesis-sefh drug evaluation report*

Vedolizumab en Enfermedad de Crohn; Informe de evaluación GENESIS-SEFH

Jenifer González Chávez¹, Rocío Asensi Díez¹, Rocío Tamayo Bermejo¹, Emilio Jesús Alegre del Rey² and Noemí Martínez López de Castro³

¹Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. ²Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz. ³Hospital de Meixoeiro, Vigo. Spain.

Introduction

Crohn's Disease (CD) is a chronic and incurable process. The incidence of new CD cases presents a high variation between geographical areas. In Spain, data published in 2014 have shown an incidence of 8.9 cases per 100,000 inhabitants and year. The prevalence in Spain, though very difficult to determine, has been estimated about 137.17 cases / 100,000 inhabitants (95% confidence interval 114-160)².

The objective of treatment is to achieve and to sustain complete remission of the disease, and to prevent and to treat complications. The clinical heterogeneity of CD will require individualized treatment, which depends on multiple factors, including localization, severity, evolution pattern, previous response to treatment, and presence of complications.

Overall, CD patients have recurrent attacks, with acute exacerbations interspersed with periods of remission or less active disease. Treatment is largely directed at symptom relief rather than cure, and active treatment of acute disease (inducing remission) should be distinguished from preventing relapse (maintaining remission)³.

Glucocorticoids appear as first line of treatment. For patients who cannot tolerate or are contraindicated glucocorticoids, oral budesonide can be considered. Amino-

salicylates such as aminosalicilic acid or mesalazine (5-ASA) are another alternative to corticoids. Treatment with budesonide or 5-ASA cannot be used in case of severe exacerbations of the disease.

Azathioprine (AZA) or 6-mercaptopurine (6-MP) must be added to treatment if there are 2 or more exacerbations within one year, or if there has been low response to glucocorticoids. If AZA or 6-MP cannot be tolerated, or if there is a deficiency of thiopurine methyltransferase, treatment can be combined with glucocorticoids and methotrexate.

In case of no response or contraindication to conventional therapy, biologic therapy with anti-tumour necrosis factor alpha (TNF- α) drugs is recommended for severe exacerbations of the disease. These drugs present two important characteristics: fast onset of action for induction of clinical remission, and efficacy in maintenance of the remission induced by the drug itself. There are two anti-TNF drugs approved in Spain for CD: infliximab (IFX) and adalimumab (ADA).

The current recommendation would be to use conventional sequential treatment, with well established periods of time based on the evolution of the disease, in order to introduce the biological-immunomodulator treatment

*This paper is an abstract of vedolizumab drug evaluation report by GENESIS-SEFH (Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs of the Spanish Society of Hospital Pharmacy) that can be retrieved in his entire form from GENESIS web (<http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>). This evaluation has been made with the aid of MADRE 4.0 application¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rocio.asensi.sspa@juntadeandalucia.es (Rocío Asensi Díez).

without delay; this has been called an “accelerated step-up” strategy^{4,5}.

A meta-analysis made by *Peyrin-Biroulet et al*⁶ has shown that IFX, ADA and certolizumab are effective drugs for induction of remission. Certolizumab has only been approved for CD in Switzerland, but not in the rest of Europe. Certolizumab, as well as natalizumab, have been approved by the FDA for induction of remission in CD^{7,8}.

There are no comparative “head to head” clinical trials (CTs) between the two biological agents available in our country (IFX and ADA), in order to guide the choice⁵.

If the anti-TNF drug loses efficacy after one year, the administration interval can be shortened, or the dose can be increased. If regardless of this, there is no increase in efficacy, treatment can be continued with a second anti-TNF^{4,5,9,10}.

Vedolizumab (VDZ) (Entyvio®, Lab Takeda Pharma) appears in this context; it has been approved by the European Medicines Agency (EMA)¹¹ and the Spanish Agency of Medicines and Healthcare Products (AEMPS)¹² for treatment of adult patients with moderately to severely ulcerative colitis and active Crohn’s disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF α antagonist.

VDZ is a humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody directed against the human lymphocyte integrin $\alpha 4\beta 7$. The $\alpha 4\beta 7$ integrin is expressed on the surfaces of both T and B lymphocyte subpopulations, including at the surface of a discrete subset of memory T lymphocytes that preferentially migrate into the gastrointestinal tract. The recommended dose regimen is 300 mg administered by intravenous infusion at zero, two and six weeks and then every eight weeks thereafter.

Efficacy

Two CTs have been carried out with VDZ in CD: GEMINI II¹³ which compared VDZ vs. placebo for treatment of moderate-severe CD, and GEMINI III¹⁴ which compared VDZ vs. placebo for treatment of CD in patients with previous TNF antagonist failure.

GEMINI II is an international Phase III, randomized, parallel-group, double blind, placebo controlled study consisted of separate induction and maintenance trials which included 1,115 patients between both trials. It consists of two phases: an induction phase and a maintenance phase. In this clinical trial, approximately 50% of patients had had treatment failure with one or more TNF antagonists. The aim of this study was to determine the effect of VDZ in patients who have failed 1 or more standard therapies for CD, including immunomodulators (AZA, 6-MP, or methotrexate) and TNF α antagonists. To ensure that the efficacy of VDZ could be evaluated in patients who are naïve to TNF α antagonists, enrollment of patients with previous

TNF α antagonist exposure was to be limited to no more than 50% of the overall study population.

In the double-blind induction trial (cohort 1), patients were randomly assigned, in a 3:2 ratio, to receive intravenous VDZ, at a dose of 300 mg, or placebo at weeks 0 and 2 and were followed through week 6, at which time disease status was assessed.

To fulfill the sample-size requirements for the maintenance trial, additional patients were enrolled in an open-label group (cohort 2), which received the same VDZ induction regimen that was used for the patients assigned to VDZ in cohort 1. Patients from both cohorts who had a clinical response (i.e., ≥ 70 -point decrease in the CDAI [Crohn’s Disease Activity Index] score) with VDZ at week 6 were randomly assigned, in a 1:1:1 ratio, to continue in a blinded fashion to receive VDZ every 8 weeks, VDZ every 4 weeks, or placebo, for up to 52 weeks.

The two primary end points in the trial of induction therapy were clinical remission (CDAI score of ≤ 150 points and CDAI-100 response (≥ 100 -point decrease in the CDAI score) at week 6.

CDAI is the gold standard used in clinical trials in order to quantify clinical activity. From a clinical point of view, the disease is classified into: mild activity (150-220 CDAI), moderate activity (220-450 CDAI) and severe activity (>450 CDAI).

GEMINI III is an international Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind, multinational, multicenter trial which included 416 patients. The primary objective of this study was to determine the effect of VDZ induction therapy on clinical remission at week 6 in patients with CD and previous TNF antagonist failure (75% of enrolled patients). Eligible patients then were assigned randomly 1:1 to receive VDZ 300 mg or placebo, administered intravenously at weeks 0, 2, and 6. Secondary objectives included determining the effects of VDZ on the CDAI-100 response at week 6 and clinical remission at week 10 in the TNF antagonist-failure population and on remission at weeks 6 and 10 in the overall population.

Tables 1 and 2 show the main results of these trials: GEMINI II y III respectively.

Safety

Based on the clinical trial experience, the most frequent adverse events were: nasopharyngitis, headache, arthralgia, abdominal pain and infections; and the most severe were: anaemia, disease exacerbation, anal and abdominal abscesses, severe infections, and various neoplasias.

In GEMINI II, a female patient developed breast cancer during the induction phase; while in the maintenance phase, there was a case of carcinoid tumour in the appendix, another case of squamous cell carcinoma, and a case of basal cell carcinoma.

In GEMINI III, a male patient developed neurological symptoms during the clinical trial, and even though Pro-

Table 1. Results of pivotal clinical trial: GEMINI II

Results in the INDUCTION PHZASE. WEEK 6					
Variable assessed in the clinical trial	VDZ N = 220	Placebo N= 148	Difference as ARR (CI 95%)	p	NNT (CI 95%)
Primary outcome					
Week 6:					
– Clinical remission*	14.5 %	6.8%	7.8% (1.6-14)	0.02	13 (7 to 62)
– CDAI-100 response**	31.4%	25.7%	5.7% (-3.6-15.0)	0.23	N/A
Results in the MAINTENANCE PHASE. WEEK 52					
Primary outcome	VDZ N=154 in each arm	Placebo N=153	Difference as ARR (CI 95%)	p	NNT
Clinical remission* at week 52 VDZ every 4 weeks	36.4%	21.6%	14.8 (4.8-24.8)	0.0042	7 (5 to 21)
Clinical remission* at week 52 VDZ every 8 weeks	39%		17.4% (7.3-27.5)	0.0007	6 (4 to 14)
Secondary outcomes	VDZ N=154 in each arm	Placebo N=153	Difference as ARR (CI 95%)	p	NNT
CDAI-100 response** VDZ every 4 weeks	45.5%	30.1%	15.4% (4.7-26)	0.0053	7 (4 to 22)
CDAI-100 response** VDZ every 8 weeks	43.5%		13.4% (2.8-24)	0.0132	8 (5 to 36)
Durable clinical remission*** VDZ every 4 weeks	16.2%	14.4%	2% (-6.2-10)	0.6413	N/A
Durable clinical remission*** VDZ every 8 weeks	21.4%		7% (-1.5-15.6)	0.1036	N/A
Glucocorticoid-free remission****					
VDZ every 4 weeks (N=80)	28.8%	15.9%	13% (0.3-25.8)	0.045	8 (4 to 334)
VDZ every 8 weeks (N=82)	31.7%		15.5% (2.5-28.4)	0.0154	7 (4 to 41)

VDZ: Vedolizumab; AAR: Absolute risk reduction; NNT=Number needed to treat.

*Clinical remission (CDAI score of ≤150 points)

**CDAI-100 response: a decrease of 100 points or more in the score on the Crohn’s Disease Activity Index [CDAI] from the baseline.

***Durable clinical remission defined as clinical remission at ≥80% of study visits, including the final visit at week 52.

**** Glucocorticoid-free remission defined as the proportion of patients with clinical remission at week 52 who were using corticosteroids from the start and had discontinued them at the start of Week 6.

gressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) was ruled out, the patient was withdrawn from the study because he presented an ependimoma, which was the only neoplasia developed during this clinical trial.

There have been no reports of extra-pulmonary or systemic tuberculosis with VDZ.

The safety and efficacy of vedolizumab in children aged 0 to 17 years old have not been established. No data are available. No interaction studies have been performed. It is recommended to continue studying its long-term safety.

Economic area

Because the price of VDZ has not yet been established in Spain, the economic analysis has been conducted with

the invoicing price taken from the application of medications in special situations¹⁵.

With this reservation, and according to incremental cost analysis, VDZ appears as the most expensive alternative, compared vs. anti-TNFs: ADA and IFX.

According to the GEMINI II data and the incremental cost of treatment vs placebo (regardless administration costs in hospital), the estimated additional cost for each additional patient who achieves clinical remission at Week 6 would be € 135,173. According to the same study, the estimated additional cost for each additional patient with durable clinical remission at Week 52 with VDZ every eight weeks would be € 166,368.

According to the GEMINI III data and the incremental cost of treatment vs placebo (regardless administration costs in hospital), the estimated additional cost for

Table 2. Results of pivotal clinical trial: GEMINI III

Results TNF antagonist–failure population					
Variable assessed in the clinical trial	VDZ N (158)	Placebo N (157)	Difference as ARR (CI 95%)	P	NNT (CI 95%)
Primary outcome					
– Clinical remission* at week 6	15.2%	12.1%	3.1% (– 4.5– 10.7)	0.433	– – – – –
Secondary outcomes					
– Clinical remission* at week 10	26.6%	12.1%	14.5% (5.9– 23.1)	0.001	7 (5 to 17)
– Clinical remission* at week 6 and 10	12%	8.3%	3.7%	0.276	N/A
– CDAI– 100 response** at week 6	39.2%	2.3%	17% (7– 27)	0.001	6 (4 to 15)
– CDAI– 100 response** at week 10	46.8%	2.8%	22% (12– 32)	<0.0001	5 (4 to 9)
Results Overall population					
Variable assessed in the clinical trial	VDZ N (209)	Placebo N (207)	Difference as ARR (CI 95%)	P	NNT (CI 95%)
Primary outcome					
– Clinical remission* at week 6	19.1%	12.1%	7% (0.1– 14)	0.0478	14 (7 to 818)
Secondary outcomes of interest					
– Clinical remission* at week 10	28.7%	13%	15.7% (8– 23.3)	<0.0001	7 (5 to 13)
– Clinical remission* at week 6 and 10	15.3%	8.2%	7.1%	0.25	N/A
– CDAI– 100 response** at week 6	39.2%	22.7%	16.5% (7.8– 25.3)	0.0002	7 (4 to 13)
– CDAI– 100 response** at week 10	47.8%	24.2%	23.6% (14.8– 32.6)	<0.0001	5 (4 to 7)
Results Naive population					
Variable assessed in the clinical trial	VDZ N (51)	Placebo N (50)	Difference as ARR (CI 95%)	P	NNT
Primary outcome:					
– Clinical remission* at week 6	31.4%	12%	19.4 (3.8– 35)	0.012	5 (3 a 26)

VDZ: Vedolizumab; AAR: Absolute risk reduction; NNT=Number need to treat.

*Clinical remission (CDAI score of ≤ 150 points).

**CDAI– 100 response: a decrease of 100 points or more in the score on the Crohn's Disease Activity Index [CDAI] from the baseline.

each additional patient in the “overall study population” (which included: prior TNF antagonists failure and TNF antagonists-naive patients) who achieve clinical remission at week 6 would be € 145,572. According to the same study, the estimated additional cost for each patient in the “naive” sub-group who achieve clinical remission at Week 6 would be € 51,990. (Table 3).

In terms of the budget impact at national level, if we consider VDZ as second line, according to the failure rates obtained from CTs: GEMINI II and III, its budget impact after failure to anti-TNF would be € 30,694,896–€ 40,926,528 per year in order to treat 1,107-1,476 patients in Spain.

In third line treatment, its budget impact after failure to two anti-TNF, where currently there is not therapeutic

option, would be € 30,694,896 € to € 62,831,648 € per year in order to treat 1,107-2,266 patients in Spain. (Table 4)

Additional considerations

Placebo was used as comparator in both clinical trials, and VDZ showed superiority vs. placebo in both studies. However, there are currently two anti-TNF drugs approved in Spain and used in clinical practice for moderate-severe CD treatment after failure with conventional therapy; namely, IFX and ADA. These drugs have demonstrated their efficacy for CD, with patients achieving fast remission. However, both drugs will cease being equally effective over time, and it is necessary to change their dosing regi-

Table 3. Incremental cost-effectiveness ratio of vedolizumab

Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)						
Reference	Type of result	Outcome assessed	Comparator	NNT (CI 95%)	Incremental Cost (A-B)	ICER (CI 95%)
GEMINI II	Induction Phase	Clinical remission (CDAI≤150 scores) at week 6	Placebo	13 (7 to 62)	10,398 €	€ 135,174 (72,786-644,676)
	Maintenance Phase	Clinical remission at week 52 with VDZ every 8 weeks	Placebo	6 (4 to 14)	27,728 €	€ 166,368 (110,912-388,192)
GEMINI III	TNF antagonist-failure population	Clinical remission at week 6	Placebo	N/A p>0,05	N/A	N/A
	Overall population	Clinical remission at week 6	Placebo	14 (7 to 818)	10,398 €	€ 145,572 (72,786-8,505,564)
	Naive population	Clinical remission at week 6	Placebo	5 (3 to 26)	10,398 €	€ 51,990 (31,194-270,348)

The ICER is presented according to NNT and incremental or differential cost vs. placebo (the comparator in GEMINI II and III), and regardless administration costs in hospital. NNT=Number need to treat; ICER=Incremental cost-effectiveness ratio.

men or the type of anti-TNF drug in order to control the disease outbreaks.

Both, GEMINI II and GEMINI III included TNF antagonist-failure population: approximately 50% and 75% in GEMINI II and III respectively. However, the different rates of failure to one or two anti-TNFs in both clinical trials appear to be striking. The population with failure to one anti-TNF drug was 21% and 22%-28% (GEMINI II and III respectively), and with failure to two anti-TNFs was 21% and 39-43% (GEMINI II and III respectively).

In GEMINI II, it was observed that VDZ is effective for the induction of clinical remission, defined as CDAI≤ 150 scores at week 6; but not in terms of CDAI-100 response at week 6.

Among patients who achieved clinical remission with VDZ at week 6, the best response rates: clinical remission and clinical remission in glucocorticoid-free patients were in those patients receiving VDZ every 8 weeks. CDAI-100 responses were better in patients receiving VDZ more frequently (every 4 weeks).

In the induction phase, we observed that clinical remission and CDAI-100 response were better for those patients who continued treatment with glucocorticoid than those who were treated with VDZ alone until week 6.

In GEMINI III, for the primary outcome, proportion of patients in clinical remission at week 6 for the TNF antagonist-failure population, no statistically significant difference was observed between the VDZ and placebo groups. However, in the overall population, a greater proportion of VDZ-treated patients than placebo-treated patients were in clinical remission at week 6

The CDAI-100 response at week 6 for the TNF antagonist-failure population and overall population was statistically significant in patients treated with VDZ. Effects of VDZ on clinical remission may not become evident until between weeks 6 and 10. It could be deduced that the time to achieve remission with VDZ may be ten weeks in patients with CD, particularly in patients with previous TNF antagonist failure. Results in the TNF antagonist-failure population showed a clinically important increase over time in the proportion of VDZ-treated patients in remission, from 15.2% at week 6 to 26.6% at week 10. However, the remission rate in placebo-treated patients remained constant at 12.1% at weeks 6 and 10.

If we analyze the results of clinical remission at week 10, the difference in ARR between TNF antagonist-failure population and the overall population was small (14.5% vs. 15.7% respectively). This result could suggest the need of an additional treatment dose (weeks 0, 2 and 6), and a

Table 4. Economic estimate considering VDZ as 2nd and 3rd line of treatment after anti-TNF

Estimate of the number of patients/year who are candidate to treatment at a national level, estimated annual cost, and annual efficacy units.				
Number of patients per year	Incremental cost per patient vs. placebo	NNT	Annual economic impact	Annual efficacy units
1,107-1,476 patients	€ 27,728	6	€ 30,694,896 - € 40,926,528	184-246
1,107-2,266 patients	€ 27,728	6	€ 30,694,896 - € 62,831,648	189-387

longer time (10 weeks) of follow-up to observe a clinically relevant benefit.

Clinical remission at weeks 6 and 10 was not achieved either in TNF antagonist–failure population and the overall population, but better results in this outcome were achieved in the overall population.

In the TNF antagonist–naïve population the clinical remission at week 6 was 31.4% vs. 12% (VDZ vs. placebo).

In both clinical trials best results were observed with the simultaneous use of glucocorticoids.

The lack of statistical significance of primary outcome results contrasts with the GEMINI II induction study results in patients with previous TNF antagonist failure. However, several patient characteristics and design parameters differed between these 2 studies (e.g., differences in upper CDAI score cut-off values, defined by entry criteria, and in mean CDAI scores, and re-randomization at week 6 in GEMINI II). Observed differences in week 6 remission rates between overall populations of the two studies may be attributable to variations between 2 otherwise similar patient populations, including proportions of patients with previous exposure to 1, 2, or 3 TNF antagonists (GEMINI II, 47.6%; GEMINI III, 75.7%). The upper bound of patients' CDAI scores (GEMINI II, 450; GEMINI III, 400) or random variation could have accounted for the observed differences in subgroup analyses of week 6 remission rates among TNF antagonist–naïve patients.

In conclusion, effects of VDZ induction therapy were modest overall, according to the results observed in both CTs. The maintenance effects were not evaluated in GEMINI III. However, the modest efficacy of VDZ induction therapy was contrasted by the benefit of VDZ maintenance therapy over the course of 52 weeks in GEMINI II. In this study, in those patients with clinical remission in the induction phase, clinical remission occurred in 39% and 36.4% of those who continued with VDZ every 8 and every 4 weeks, respectively vs. 21.6% of patients on placebo arm. Effects were similar between clinical remission at week 52 and clinical remission of glucocorticoids-free population.

Conclusion; therapeutic positioning and conditions of use

In view of the efficacy and safety results, the proposed positioning is considered Category D-1 (category explanation is included in MADRE program¹): It is included in the formulary with specific recommendations: as an alternative in the second or third line of treatment for moderate to severe Crohn's Disease.

Bibliography*

- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al. Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Available at http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf.
- Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, Lorente R, Bouhmidí A, Angueira T, et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec; 26(12):1399-407.
- NICE clinical guideline 152. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. October 2012. [Acceso el 25/08/2014]. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
- Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP et al. (Grupo GETECCU). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(3):127-146.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4(1): 28–62.
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J-F. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (6):644–53.
- Ficha técnica Cimzia®. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125160s215lbl.pdf
- Ficha técnica Tysabri® U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s840s847s889lbl.pdf.
- NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. May 2010. [Acceso el 25/08/2014]. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta187>.
- Informe técnico sobre anti TNF en enfermedad inflamatoria intestinal: Infliximab y Adalimumab. SESCAM. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. [Acceso el 25/08/2014]. Available at: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/infliximab_y_adalimumab.pdf.
- EMA. Entyvio. Assessment report. EMA/CHMP/676643/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 20 March 2014. [Acceso el 22/07/2014]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf.
- Ficha técnica Entyvio® European Public Assessment Report. [Acceso el 25/08/2014]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013; 369:711-21.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Crohn's Disease in whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology* 2014; 147:618-627.
- Gestión de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Acceso el 07/03/2015]. Available at: <https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do>

*This is a summary of the most relevant references; the full list can be retrieved from the original drug evaluation report GENESIS-SEFH (Spanish): (<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>).

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso crónico e incurable. La incidencia de nuevos casos de EC varía mucho entre áreas. En España, datos publicados recientemente en 2014 sitúan la incidencia en 8,9 casos por 100.000 habitantes y año. La prevalencia en España se estima alrededor de 137.17/100.000 habitantes (IC 95% 114-160)².

El objetivo del tratamiento consiste en conseguir y mantener la remisión completa de la enfermedad y en evitar y tratar las complicaciones. La heterogeneidad clínica de la EC va a requerir un tratamiento individualizado que depende de múltiples factores entre los que destacan la localización, la gravedad, el patrón evolutivo, la respuesta previa al tratamiento y la presencia de complicaciones.

Por lo general, las personas con EC tienen exacerbaciones agudas intercaladas con períodos de remisión o enfermedad menos activa. El tratamiento se dirige en gran medida a aliviar los síntomas en lugar de curar. El tratamiento activo de la enfermedad aguda (inducción de la remisión) debe distinguirse de la prevención de la recaída (mantenimiento de la remisión)³.

Como primera línea de tratamiento están los glucocorticoides. En personas que no puedan tolerar o estén contraindicados los glucocorticoides se puede considerar budesonida por vía oral. Otra alternativa a los corticoides, son los aminosalicilatos: el ácido aminosalicílico o mesalazina (5-ASA). En caso de exacerbaciones graves de la enfermedad, no será posible llevar a cabo el tratamiento con budesonida o 5-ASA.

Se debe añadir al tratamiento azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) si hay 2 o más exacerbaciones en el periodo de un año o si no ha habido suficiente respuesta a los glucocorticoides. Si no se toleran AZA o 6-MP, o si hay deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT), se puede combinar el tratamiento con glucocorticoides y metotrexato (MTX).

En el caso de no responder a la terapia convencional o que ésta esté contraindicada, para exacerbaciones graves de la enfermedad, se recomienda la terapia biológica: los fármacos anti factor de necrosis tumoral (TNF- α). Estos fármacos presentan dos características importantes: rapidez de acción en la inducción de la remisión clínica, y eficacia en el mantenimiento de la remisión inducida por el propio fármaco. Existen dos anti-TNF aprobados en España para la EC: infliximab (IFX) y adalimumab (ADA).

Lo más recomendable actualmente sería emplear un tratamiento convencional, secuencial con plazos de tiempo bien prefijados en función del curso evolutivo de la enfermedad para introducir el tratamiento inmunomodulador-biológico sin demora, lo que ha sido denominado como estrategia «*step-up* acelerada»^{4,5}.

Un meta análisis elaborado por Peyrin-Biroulet et al⁶, indica que IFX, ADA y certolizumab son fármacos eficaces para inducir la remisión. Certolizumab sólo está autoriza-

do en Suiza para EC, pero no en el resto de Europa. Dicho fármaco, junto con el natalizumab están aprobados por la FDA para la inducción de la remisión de EC.^{7,8}

No existen ensayos comparativos “head to head” entre los dos biológicos disponibles en nuestro país (IFX y ADA) que puedan orientar la elección⁵.

Si se pierde la eficacia del anti-TNF al cabo de un año, se podrá acortar el intervalo de administración o aumentar la dosis. Si aún así no aumenta la efectividad, se puede continuar el tratamiento con un segundo anti-TNF^{4,5,9,10}.

En este contexto aparece vedolizumab (VDZ Entyvio®, Lab Takeda Pharma) aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹¹ y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS)¹² para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, que se expresa mayoritariamente en linfocitos T colaboradores que migran al intestino. La pauta posológica recomendada es de 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

Eficacia

Se han llevado a cabo 2 Ensayos clínicos (EECC) con VDZ en EC: GEMINI II¹³ que compara VDZ con placebo, para el tratamiento de la EC de moderada a grave y GEMINI III¹⁴ que compara VDZ frente a placebo para el tratamiento de la EC después de haber fallado al tratamiento previo con anti-TNF.

El GEMINI II es un ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, internacional, aleatorizado, controlado con placebo de grupos paralelos que incluyó 1.115 pacientes entre las dos cohortes. Consta de 2 fases: una fase de inducción y una de mantenimiento. En este ensayo aproximadamente la mitad de los pacientes habían fallado a anti-TNF previamente. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de VDZ en pacientes que habían fallado a 1 o mas terapia convencionales previas para EC incluyendo inmunomoduladores (6-MP, AZA o MTX) y a anti-TNF alfa. Para asegurarse que la eficacia de VDZ se evaluara en pacientes naive a anti-TNF no se permitió reclutar mas del 50% de pacientes respecto a la población total incluida con fallo previo a anti-TNF.

En la fase de inducción (cohorte 1) los pacientes fueron randomizados en un ratio 3:2 para recibir bien VDZ a dosis de 300 mg IV o placebo a las semanas 0 y 2 y fueron seguidos hasta la semana 6, tiempo en el cual se midió el estado de la enfermedad.

Para la fase de mantenimiento tenemos la cohorte de la fase de inducción en tratamiento con VDZ y una cohorte 2 que recibieron VDZ de manera abierta durante también 2 semanas. Los pacientes de ambas cohortes que obtuvieron respuesta a la semana 6 (disminución de CDAI \geq 70 puntos) fueron randomizados en un ratio 1:1:1 para continuar el ciego y recibir o bien VDZ *c/* 8 semanas, VDZ *c/* 4 semanas o placebo durante 52 semanas. El resto de pacientes que no alcanzaron respuesta en la semana 6 fueron asignados a recibir VDZ *c/*4 semanas, pero no fueron randomizados. Las dos variables principales de eficacia en la fase de inducción fueron: Remisión clínica (puntuación CDAI \leq 150 puntos y respuesta clínica mejorada (re-

ducción \geq 100 puntos en la escala CDAI-100 con respecto al nivel basal) a la semana 6.

El CDAI (Crohn's Disease Activity Index) es el patrón de oro para cuantificar la actividad clínica utilizado en los ensayos clínicos. Desde el punto de vista clínico, se clasifica brote leve (CDAI de 150 a 220), brote moderado (CDAI de 220 a 450) y brote grave (CDAI $>$ 450).

El GEMINI III es un ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, internacional y controlado con placebo que incluyó 416 pacientes. Tenía como objetivo primario determinar el efecto de VDZ como terapia de inducción de la remisión clínica en la semana 6 en pacientes con fallo a anti-TNF previos (75% de los pacientes incluidos en el ensayo). El

Tabla 1. Resultados del ensayo GEMINI II

Resultados. FASE DE INDUCCIÓN. SEMANA 6.					
Variable evaluada en el estudio	VDZ N = 220	Placebo N= 148	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT (IC95%)
Resultado principal Semana 6:					
- Remisión clínica*	14,5 %	6,8%	7,8% (1,6-14)	0,02	13 (7 a 62)
- Respuesta clínica mejorada**	31,4%	25,7%	5,7% (-3.6-15.0)	0,23	np
RESULTADOS EN FASE DE MANTENIMIENTO. SEMANA 52					
Resultado principal	VDZ N=154 en cada grupo	Placebo N=153	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT
Remisión clínica semana 52 VDZ <i>c/</i> 4 semanas	36,4%	21,6%	14,8 (4,8-24,8)	0,0042	7 (5 a 21)
Remisión clínica semana 52 VDZ <i>c/</i> 8 semanas	39%		17,4% (7,3-27,5)	0,0007	6 (4 a 14)
Resultados secundarios	VDZ N=154 en cada grupo	Placebo N=153	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT
Respuesta clínica mejorada** VDZ <i>c/</i> 4 semanas	45,5%	30,1%	15,4% (4,7-26)	0,0053	7 (4 a 22)
Respuesta clínica mejorada** VDZ <i>c/</i> 8 semanas	43,5%		13,4% (2,8-24)	0,0132	8 (5 a 36)
Remisión clínica duradera*** VDZ <i>c/</i> 4 semanas	16,2%	14,4%	2% (-6,2-10)	0,6413	np
Remisión clínica duradera*** VDZ <i>c/</i> 8 semanas	21,4%		7% (-1.5-15,6)	0,1036	np
- Remisión clínica libre de corticoides****					
VDZ <i>c/</i> 4 semanas (N=80)	28,8%	15,9%	13% (0,3-25,8)	0,045	8 (4 a 334)
VDZ <i>c/</i> 8 semanas (N=82)	31,7%		15,5% (2,5-28,4)	0,0154	7 (4 a 41)

VDZ: Vedolizumab; RAR=Reducción absoluta de riesgo; NNT= Numero necesario de pacientes a tratar para obtener una unidad adicional de eficacia.

*Remisión clínica (CDAI \leq 150 puntos)

**Respuesta clínica mejorada (reducción \geq 100 puntos en la escala CDAI-100 con respecto al nivel basal)

***Remisión clínica duradera: se definió como remisión clínica en \geq 80% de las visitas de estudio incluida la visita final.

****Remisión clínica libre de corticoides se definió como la proporción de pacientes con remisión clínica a la semana 52 que usaban corticoides desde el comienzo y los habían dejado al comienzo de la semana 6.

Tabla 2. Resultados del ensayo GEMINI III

Resultados: Población con fallo previo a Anti-TNF					
Variable evaluada en el estudio	Vedolizumab N (158)	Placebo N (157)	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
– Remisión clínica semana 6 para pacientes con fallo previo a anti-TNF	15,2%	12,1%	3,1% (-4,5-10,7)	0,433	–
Resultados secundarios de interés					
– Remisión clínica semana 10	26,6%	12,1%	14,5% (5,9-23,1)	0,001	7 (5 a 17)
– Remisión clínica semana 6 y 10	12%	8,3%	3,7%	0,276	np
– Respuesta clínica mejorada semana 6	39,2%	22,3%	17% (7-27)	0,001	6 (4 a 15)
– Respuesta clínica mejorada semana 10	46,8%	24,8%	22% (12-32)	<0,0001	5 (4 a 9)
Resultados: Población general					
Variable evaluada en el estudio	Vedolizumab N (209)	Placebo N (207)	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT (IC95%)
Resultado principal					
– Remisión clínica semana 6	19,1%	12,1%	7% (0,1-14)	0,0478	14 (7 a 818)
Resultados secundarios de interés					
– Remisión clínica semana 10	28,7%	13%	15,7% (8-23,3)	<0,0001	7 (5 a 13)
– Remisión clínica semana 6 y 10	15,3%	8,2%	7,1%	0,25	np
– Respuesta clínica mejorada semana 6	39,2%	22,7%	16,5% (7,8-25,3)	0,0002	7 (4 a 13)
– Respuesta clínica mejorada semana 10	47,8%	24,2%	23,6% (14,8-32,6)	<0,0001	5 (4 a 7)
Resultados: Subgrupo NAIVE					
Variable evaluada en el estudio	Vedolizumab N (51)	Placebo N (50)	Diferencia RAR (IC95%)	P	NNT
Resultado principal					
– Remisión clínica semana 6	31,4%	12%	19,4 (3,8-35)	0,012	5 (3 a 26)

grupo activo recibió una dosis de VDZ de 300 mg en la semana 0, 2 y 6. El grupo control recibió placebo en esas mismas semanas. Los objetivos secundarios del ensayo fueron determinar el efecto de VDZ en respuesta clínica mejorada a la semana 6 y remisión clínica semana 10 en la población con fallo a anti-TNF y remisión clínica semana 6 y 10 de la población global.

Respecto a los resultados obtenidos en los ensayos: GEMINI II y III se observan en la Tabla 1 y 2 respectivamente.

Seguridad

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son nasofaringitis, dolor de cabeza, artralgia, dolor abdominal e infecciones, y los más graves fueron anemia, exacerbación de la enferme-

dad, abscesos anales y abdominales, infecciones graves y distintas neoplasias.

En GEMINI II, una paciente desarrolló cáncer de mama en la fase de inducción, mientras que en la fase de mantenimiento, hubo un caso de tumor carcinoide en el apéndice, otro de carcinoma de piel de células escamosas, y un caso de carcinoma de piel de células basales.

En GEMINI III, durante el ensayo, un paciente desarrolló síntomas neurológicos y aunque se descartó una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), fue retirado del estudio por presentar un ependimoma, que fue la única neoplasia desarrollada durante el estudio.

Con VDZ no ha habido notificación de tuberculosis extrapulmonares o sistémicas.

No se dispone de datos para establecer la seguridad en niños de 0 a 17 años. Además, no se han realizado

Tabla 3. Coste eficacia incremental

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
GEMINI II	Principal INDUCCIÓN	Remisión clínica (CDAI≤150 puntos) semana. 6	Placebo	13 (7 a 62)	10.398 €	135.174 € (72.786-644.676)
	Principal MANTENIMIENTO	Remisión clínica en la semana 52 con VDZ c/8 semana	Placebo	6 (4 a 14)	27.728 €	166.368 € (110.912-388.192)
GEMINI III	Principal Con fallo previo anti-TNF	Remisión clínica semana 6	Placebo	np P>0.05	np	np
	Subgrupo Población general	Remisión clínica semana 6	Placebo	14 (7 a 818)	10.398 €	145.572 € (72.786-8.505.564)
	Subgrupo Naive	Remisión clínica semana 6	Placebo	5 (3 a 26)	10.398 €	51.990 € (31.194-270.348)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT y del coste incremental o diferencial respecto a placebo (que es con lo que se compara en GEMINI II y III) y sin tener en cuenta los costes de hospital de día. CEI: coste eficacia incremental.

estudios de interacciones. Se recomienda que se siga estudiando la seguridad a largo plazo.

Área económica

Debido a que el precio del VDZ aun no está fijado en España, el análisis económico se ha realizado con el precio de facturación tomado de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales¹⁵.

Con estas salvedades, y de acuerdo al análisis coste-incremental, VDZ resulta la alternativa más costosa comparado con los anti-TNF: ADA e IFX.

Según los datos del estudio GEMINI II y el coste incremental del tratamiento respecto a placebo (sin considerar los costes de Hospital de Día), por cada paciente adicional que alcance remisión clínica en semana 6 el coste adicional estimado es de 135.174 €. Del mismo estudio por cada paciente adicional que se mantenga en remisión clínica en semana 52 el coste adicional estimado es de 166.368 €.

Según los datos del estudio GEMINI III y el coste incremental del tratamiento respecto a placebo (sin considerar los costes de Hospital de Día), por cada paciente adicional del subgrupo "población global" (que incluía

tanto pacientes sin tratamiento previo como pacientes pretratados tras fallo previo a anti-TNF) que alcancen remisión clínica en semana 6 el coste adicional estimado es de 145.572€. Del mismo estudio, por cada paciente del subgrupo "pacientes sin tratamiento previo" que alcance remisión clínica en semana 6 el coste adicional estimado es de 51.990€ (Tabla 3).

Respecto al impacto económico a nivel estatal, si consideramos a VDZ en segunda línea el impacto tras fracaso a un anti-TNF según los porcentajes de fracaso obtenidos de GEMINI II y III, el impacto sería de 30.694.896 €/año-40.926.528 €/año para tratar 1.107-1.476 pacientes en el territorio nacional.

En tercera línea, el impacto económico tras fracaso a 2 anti-TNF, donde actualmente no tendríamos ninguna otra opción terapéutica, sería de 30.694.896 €/año-62.831.648 €/año para tratar 1.107-2.266 pacientes en el territorio nacional (Tabla 4).

Consideraciones adicionales

El comparador empleado en ambos ensayos clínicos fue placebo. VDZ en ambos ensayos muestra superioridad

Tabla 4. Estimación económica considerando a VDZ en 2ª línea y 3ª línea de tratamiento tras anti-TNF

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente vs placebo	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
1.107-1.476 pacientes	27.728 €	6	30.694.896 €-40.926.528 €	184-246
1.107-2.266 pacientes	27.728 €	6	30.694.896 €-62.831.648 €	189-387

dad frente a placebo. Sin embargo, en la actualidad existen dos fármacos anti-TNF aprobados en España y que se emplean en la práctica habitual para el tratamiento de la EC de moderada a grave tras fracaso a terapia convencional: IFX y ADA. Estos fármacos han demostrado ser efectivos para la EC, alcanzando los pacientes una rápida remisión. Sin embargo, ambos, dejan de ser igual de efectivos a lo largo del tiempo, y es necesario para controlar los brotes de la enfermedad, cambiar la pauta o el tipo de anti-TNF.

Tanto en GEMINI II como en GEMINI III, había pacientes que habían fracasado previamente a fármacos anti-TNF, 50% aproximadamente en GEMINI II y 75% aproximadamente en GEMINI III. Sin embargo llama la atención los diferentes porcentajes de fracaso a 1 ó 2 anti-TNF de ambos ensayos clínicos. La población con fallo a un anti-TNF fue del 21% y 22%-28% (GEMINI II y III respectivamente) y con fallo a dos anti-TNF fue de 21% y 39-43% (GEMINI II y III respectivamente)

En GEMINI II se observa que VDZ es eficaz en la inducción de la remisión clínica definida como CDAI \leq 150 puntos en la semana 6, pero no en la respuesta clínica mejorada (CDAI-100) en semana 6.

De aquellos pacientes que efectivamente obtuvieron respuesta en la semana 6 con VDZ las tasas de respuesta en cuanto a remisión clínica y remisión clínica en pacientes libres de corticoides son mejores en los pacientes que reciben VDZ c/8 semanas, mientras que en respuesta clínica mejorada los resultados son mejores en pacientes que reciben VDZ cada menos tiempo (c/4 semanas).

Respecto a los resultados de análisis exploratorios con corticoides en fase de inducción, observamos que tanto la remisión clínica como la respuesta clínica mejorada son mejores en aquellos pacientes que permanecieron en tratamiento combinado con corticoide que con VDZ solo hasta la semana 6.

En GEMINI III, no se alcanzó significación estadística en la variable principal, remisión clínica a la semana 6 en los pacientes con fallo previo a anti-TNF, sin embargo, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en esta misma variable en la población global a favor de VDZ.

La respuesta clínica mejorada en la semana 6 en pacientes con fallo previo a anti-TNF y en población global fue estadísticamente significativa en los pacientes tratados con VDZ y aumentó con el tiempo. Se deduce de estos resultados que el tiempo para lograr la remisión con VDZ pueda ser de 10 semanas, particularmente en pacientes con fallo previo a anti-TNF. En la población con fallo previo a anti-TNF, el % de pacientes en remisión clínica pasa de 15,2% (semana 6) a 26,6% (semana 10) en solo 4 semanas, mientras permanece constante en la rama de placebo (12,1%).

Esto último se observa también al analizar los resultados de remisión clínica a la semana 10. No hay apenas diferencias en las RAR entre la población con fallo previo

a anti-TNF y la población global (14,5% vs. 15,7%) respectivamente. Este resultado podría sugerir la necesidad de una dosis de tratamiento adicional (es decir, semanas 0, 2 y 6) y un tiempo más largo (10 semanas) de seguimiento para observar un beneficio clínicamente relevante.

La remisión clínica en las semanas 6 y 10 no se alcanzó ni en la sub-población con fallo previo a anti-TNF ni tampoco en la población global, pero se obtuvieron mejores resultados en la población global en esta variable.

En el subgrupo de población sin tratamiento previo la remisión clínica en semana 6 fue de 31,4% vs 12% (VDZ vs placebo).

Respecto al uso concomitante de corticoides en el ensayo GEMINI III se observan mejores resultados con el uso de corticoides, al igual que en GEMINI II.

Las diferencias observadas en las tasas de remisión clínica a la semana 6 entre ambos estudios GEMINI II y III podrían ser debidas a las distintas poblaciones de partida como son la proporción de pacientes con exposición previa anti-TNF (1, 2 ó 3), en el GEMINI II (47,6%) y en GEMINI III (75,7%). Los valores de corte de CDAI de ambos ensayos, en GEMINI II (450) vs GEMINI III (400) así como la variación aleatoria entre el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo que podría haber influido en las diferencias observadas en las tasas de remisión clínica a la semana 6 entre los pacientes no tratados con anti-TNF de ambos ensayos.

En conclusión los efectos de VDZ en inducción son modestos en general observando los resultados de ambos ensayos, mientras que los efectos en mantenimiento en GEMINI III no se pueden valorar debido a la corta duración del ensayo. En cambio, en GEMINI II, si se observan efectos en mantenimiento a la semana 52. En este ensayo entre los pacientes que responden en la fase de inducción, la remisión clínica ocurre en el 39% y el 36,4% de los que continúan con VDZ c/8 y c/4 semanas respectivamente vs 21,6% de los pacientes que están con placebo. Los efectos fueron similares entre remisión clínica a la semana 52, y la remisión clínica de los pacientes libres de corticoides.

Conclusión-Posicionamiento terapéutico y condiciones de uso.

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad, el posicionamiento propuesto es de considerarlo Categoría D-1. Se incluye en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas: Como una alternativa eficaz, en segunda o tercera línea de tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave.

Bibliografía

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al. Group for Innovation, Assessment, Standardisation

- and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf.
- Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, Lorente R, Bouhmidí A, Anqueira T et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec; 26(12):1399-407.
 - NICE clinical guideline 152. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. October 2012. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
 - Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP et al. (Grupo GETECCU). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(3):127-146.
 - Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4 (1): 28-62.
 - Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6):644-53.
 - Ficha técnica Cimzia®. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125160s215lbl.pdf
 - Ficha técnica Tysabri® U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s840s847s889lbl.pdf.
 - NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. May 2010. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta187>.
 - Informe técnico sobre anti TNF en enfermedad inflamatoria intestinal: Infliximab y Adalimumab. SESCAM. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/infliximab_y_adalimumab.pdf.
 - EMA. Entyvio. Assesment report. EMA/CHMP/676643/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 20 March 2014. [Acceso el 22/07/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf.
 - Ficha técnica Entyvio® European Public Assessment Report. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.
 - Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013; 369:711-21.
 - Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Crohn's Disease in whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology* 2014; 147:618-627.
 - Gestión de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Acceso el 07/03/2015]. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do>.



COMUNICACIÓN BREVE

Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab

Nuria Bujaldón Querejeta, Dolores Camacho Romera, José Antonio Pomares Pastor, María Sánchez Garnes, Mauricio Martínez Ramírez y Mercedes González Delgado

Servicio de Farmacia Hospital Universitario Sant Joan, Alicante. España.

Resumen

Objetivo: determinar la causa de la diferencia constante entre las unidades teóricas de trastuzumab consumidas y las reales en una unidad de mezclas intravenosas.

Métodos: se realizó un estudio del procedimiento completo manual y electrónico de la preparación de mezclas con trastuzumab mediante observación visual y revisión de los datos de control cuantitativo proporcionados por el sistema electrónico de preparación asistida y segura de la aplicación *Farmis-Oncofarm*[®].

Resultados: se encontró diferencia entre el volumen óptimo del vial de trastuzumab que informa la ficha técnica del producto y el contenido en la ficha del medicamento de la aplicación. Además se encontró un defecto del volumen óptimo de las jeringas de 10 ml utilizadas en el proceso de reconstitución del vial.

Conclusiones: el defecto de volumen óptimo de las jeringas de 10 ml utilizadas en el proceso de reconstitución es la causa del mayor número de viales reales consumidos en la preparación de mezclas con trastuzumab. Esto produce un impacto económico muy importante, estimando un sobrecoste anual de aproximadamente 46.508 €, sin provocar consecuencias negativas en el paciente.

PALABRAS CLAVE

Prescripción electrónica; Defecto; Jeringa; Preparación; Medicamento

Farm Hosp. 2015;39(5):309-313

Causal analysis and impact of a systematic error detected about consumption associated with trastuzumab

Abstract

Objective: determine the cause of the constant difference between the theoretical and real number of trastuzumab units consumed in an Intravenous Mixtures Unit.

Methods: was studied the manual and electronic full procedure about preparing mixtures with trastuzumab. Was performed by visual observation and review of quantitative monitoring data from the electronic preparation support and safe system of the application *Farmis-Oncofarm*[®].

Results: difference between the optimum volume of trastuzumab contained in the summary of product characteristics and the same included in *Farmis-Oncofarm*[®] was found. Also found a defect of the optimum volume of 10ml syringes used in the reconstitution vials process.

Conclusions: the default in the optimal volume of 10ml syringes used in the reconstitution process increases the real consumed units of trastuzumab. This produces a significant economic impact calculated in an annual additional cost in approximately 46.508 € without negative consequences for the patient.

KEYWORDS

Electronic prescription system; Default; Syringe; Preparation; Drug

Farm Hosp. 2015;39(5):309-313

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bujaldonquerejetanuria@gmail.com (Nuria Bujaldón Querejeta).

Introducción

Una de las principales recomendaciones para mejorar la seguridad del paciente oncohematológico es la implantación y uso de sistemas asistidos de prescripción electrónica^{1,2,3}. Con el paso del tiempo dichos sistemas han evolucionado hasta paquetes de software para la atención integral del paciente incluyendo la gestión de la mayor parte del ciclo del medicamento citostático. Sin embargo dichos sistemas se implementan con información que debe suministrarse en su mayoría de forma manual y que puede ser fuente de errores^{4,5}, por lo que su inclusión debe ser protocolizada, validada y contrastada⁶.

Desde el año 2005 el Hospital Universitario Sant Joan dispone del programa de prescripción electrónica Farmis-Oncofarm[®] software (IMF SL, Valencia) mediante el cual se realiza la prescripción médica y la validación farmacéutica de la misma. Con el paso de los años, este programa ha evolucionado hasta realizar una gestión más completa del uso del medicamento incorporando nuevos módulos para la preparación y administración asistida y segura, entre otros. Dichos módulos nos proporcionan nueva información sobre el control cualitativo, trazabilidad y control cuantitativo de las mezclas, de tal manera que se registra la presentación, lote y caducidad y cantidad (mg y/o ml) de cada componente utilizado. Con esta información es posible, entre otras cosas, realizar un control más exhaustivo del consumo de medicamentos que en este caso, al ser medicamentos calificados de alto riesgo, ayuda a detectar errores que pueden tener repercusiones muy graves en el paciente¹.

Como parte de la actividad de gestión de la calidad en la Unidad de Mezclas Intravenosas del Servicio de Farmacia se realiza con periodicidad semanal el inventario de todas las presentaciones de medicamentos citostáticos y de soporte utilizados³. Este proceso se basa en realizar el recuento manual de las unidades que se encuentran almacenadas y por diferencia con respecto al contaje de la semana anterior calcular el número de unidades utilizadas durante este periodo. Esta cantidad se contrasta con la cantidad de unidades consumidas por el sistema electrónico en el mismo periodo de tiempo y que se basa en el control gravimétrico. La cantidad utilizada debe ser muy similar mediante ambos métodos. De forma habitual se detectan pequeñas desviaciones no mantenidas en el tiempo entre la cantidad de unidades consumidas de forma electrónica y la cantidad real y que responden a restos de unidades que deben ser desechadas por pérdida de estabilidad. Sin embargo, desde la instalación del nuevo software en Junio de 2013 detectamos una desviación constante en la presentación Herceptin[®] 150 mg vial (trastuzumab) observándose la diferencia de una unidad (un envase) por semana menos consumida por el sistema de preparación asistida respecto a las consumidas reales. Debido a que el sistema electrónico basa el cálculo del consumo en el volumen real utilizado

de medicamento en cada mezcla (control cuantitativo por gravimetría), el consumo real de una unidad más por semana podía ser la consecuencia de un error en la implementación de la información del producto en la base de datos electrónica (densidad de trastuzumab, volumen de reconstitución, etc) o un error en el proceso de preparación, en cuyo caso podría derivar en infra o sobredosificación.

Ante esta situación, se decide realizar un estudio con el objetivo de determinar la causa de la diferencia constante entre las unidades de trastuzumab consumidas teóricas y las reales.

Métodos

En Junio de 2014 se decidió realizar el estudio de causalidad. Para ello se revisó el procedimiento completo de preparación de una mezcla con trastuzumab.

Se revisó la ficha técnica del producto⁷ contrastando la información contenida en ella con la información introducida en la base de datos electrónica. A continuación se analizó visualmente el proceso completo de elaboración de una mezcla. Se estudió el proceso manual y electrónico de reconstitución del vial revisando el método de elaboración, la densidad del producto y el material utilizado. Y finalmente el método de dilución manual y electrónico de la solución reconstituida y el material utilizado. Para validar el volumen de las jeringas de 10 ml utilizadas se simuló el proceso de reconstitución con el fin de hallar el peso y volumen de fluido utilizado en dicho procedimiento. Se realizaron tres tandas de control gravimétrico de 10 jeringas BD 10 ml Syringe Luer-Lock Tip con agua para inyección (API) de densidad 1g/ml. Cada tanda la realizó un elaborador diferente para minimizar el sesgo del observador. Mediante el mismo proceso se validó el volumen de las jeringas BD 20 ml Syringe Luer-Lock Tip utilizadas en la dilución. En todos los casos se cargó API hasta la marca de 10 ml y 20 ml respectivamente. Después se pesaron en la balanza de precisión certificada Denver Instrument AA-160, 115/230 VAC con precisión 10⁻⁴g. Seguidamente se vació el volumen contenido en cada una de ellas y se volvieron a pesar, calculando por diferencia de peso el volumen medio que se incorporaría al vial y bolsa de diluyente respectivamente, y el defecto medio de volumen con sus correspondientes desviaciones estándar.

Resultados

De la revisión de la ficha técnica de Herceptin[®] se constató que en ella se especifica que tras la reconstitución con 7.2 ml de API el volumen final del vial es de 7.4 ml conteniendo 154,17mg. Esto implica un volumen de sobrecarga controlado de 0.2 ml con la finalidad de extraer 7.2 ml conteniendo 150 mg. Esta información se contrastó con la información del producto contenida en

Farmis-Oncofarm® que es utilizada para los cálculos electrónicos detectando un error en la cumplimentación de la base de datos electrónica: el volumen final disponible del vial tras la reconstitución no es 7.4 ml sino 7.2 ml (los 0.2 ml restantes quedan en el vial y no son recuperables). Este error implica un 2.7% más de volumen disponible y podía ser la causa del menor número de viales consumidos por el sistema. A pesar de subsanarlo, se siguieron realizando inventarios semanales encontrando, esta vez, una diferencia algo menor a una unidad por semana sin resolverse el problema encontrado.

El siguiente punto de análisis fue el propio proceso de preparación. En este caso se realizó un seguimiento visual de la preparación sin observar incidencias. Se estudiaron los datos del control cuantitativo electrónico de 16 mezclas elaboradas durante una semana observándose una desviación por defecto (-3.85% a -0.16%) en el volumen final de 12 de ellas (75%) no alcanzándose el 100% del volumen final teórico. Esto significa que las mezclas contenían menor volumen del esperado. Para intentar explicar esta diferencia, en primer lugar se constató con el laboratorio fabricante que la densidad del producto recogida en nuestra base de datos era la correcta.

A continuación se procedió al análisis del material fungible utilizado en la reconstitución de viales. En dicho proceso se utilizan jeringas de 10 ml para cargar 7.2 ml de API. Los resultados del análisis gravimétrico mostraron en todas las tandas y para todas las jeringas estudiadas un defecto de entre 0.25 y 0.48 ml (2.5-4.8%) (Tabla 1). El defecto medio fue de 0.34 ml (3.4%) por lo que el volumen máximo medio de la jeringa es de 9.66 ml. Si trasladamos esta información al proceso manual de reconstitución de la mezcla, observamos que con este tipo de jeringa se obtiene una solución reconstituida de menor volumen final, mayor concentración y presumiblemente más densa.

Se realizó el mismo análisis al proceso de dilución. En él se utilizan jeringas de 20 ml ya que la dosis media de 10 preparaciones al azar es de 360 mg equivalente a 17.3 ml. Se validó gravimétricamente el volumen de las jeringas de 20 ml mediante el mismo procedimiento anteriormente utilizado no encontrando desviaciones por lo que las jeringas son exactas. Si trasladamos esta información al proceso manual de dilución de la mezcla, al recuperar el volumen de los viales (con menor volumen del esperado) con jeringas exactas se hace necesario el consumo de más volumen de fármaco reconstituido (mayor número de viales).

Por tanto, y tras los resultados obtenidos durante este estudio, sugerimos que la posible causa de la desviación del consumo teórico estimado por Farmis-Oncofarm® y el real se encuentra en el hecho de que se consumen más unidades reales por un defecto de volumen en las jeringas de 10 ml que se utilizan en nuestro centro para el proceso de reconstitución.

Discusión

Para quien trabaja en la mejora de la seguridad del uso de medicamentos los esfuerzos se suelen centrar en el control de diversos puntos susceptibles de error, principalmente humano, y que son los más evidentes. Uno de ellos es la manipulación por el personal elaborador y administrador. Es necesario resaltar que todo el personal implicado en la utilización de medicamentos citostáticos debe tener una formación específica sobre seguridad; tanto el farmacéutico como el personal elaborador deben conocer las implicaciones de las distintas estrategias de manipulación de presentaciones de medicamentos. El ejemplo del sobrellenado de viales aunque ya es conocido, sigue siendo en la actualidad causa de errores en la manipulación y preparación de dosis^{8,9}. Es frecuente la protocolización del uso de medicamentos citostáticos, sin embargo algo que es asumido es la calidad del material sanitario, en este caso fungible, que se utiliza para la preparación y administración de los mismos por lo que no es frecuente la validación del mismo en la práctica clínica habitual. Sin embargo los errores de infra o sobredosificación que se pueden cometer pueden tener implicaciones importantes tanto clínicas como económicas y logísticas. Un ejemplo de ello es la actual relevancia económica del espacio muerto de jeringas con cono, recomendando en el caso de medicamentos de alto impacto económico la utilización de fungible sin esta pérdida de volumen¹⁰.

En nuestro caso, el defecto medio de capacidad encontrado en las jeringas (3,4%) utilizadas en el proceso de reconstitución se encuentra dentro de los márgenes permitidos por la normativa reguladora¹¹ por lo que el fungible posee el certificado de calidad correspondiente para su comercialización. Sin embargo este hecho puede tener implicaciones relevantes. Una de las principales consecuencias del defecto de volumen es la mayor concentración media de trastuzumab reconstituido que supone una mayor dosis por paciente respecto a la realmente prescrita. Este exceso se ha cuantificado en un 3.4% (2.5-4.8%) que no sobrepasa el $\pm 5\%$ de desviación tolerada para medicamentos citostáticos¹². La segunda consecuencia es el gran impacto económico. El exceso de consumo medio se ha valorado en 17.94 €/vial equivalente a 0.25 ml de trastuzumab reconstituido (3.4%). En nuestro caso el consumo de trastuzumab desde el 1 de Junio de 2014 hasta el 31 de Agosto de 2014 ha sido de 648 viales por lo que la cantidad media de viales consumidos por exceso ha sido de 22 (3.4%) valorados en 11.627€. El sobrecoste anual medio se estima aproximadamente en 46.508€.

La solución definitiva a este problema pasa por la elección de un fungible con el menor error de capacidad. Por lo que en el caso de utilización de medicamentos de alto impacto económico la elección del fungible

Tabla 1. Validación del volumen de 10 jeringas BD 10 ml Syringe Luer-Lock Tip con 10 ml de API de densidad 1g/ml

Tanda nº 1, observador 1				
Nº Jeringa	Peso llena (g)	Peso vacía (g)	Volumen contenido (ml)	Volumen perdido (ml)
1	17,68	7,99	9,69	0,31
2	17,67	8,01	9,66	0,34
3	17,71	7,99	9,72	0,28
4	17,66	7,98	9,68	0,32
5	17,67	7,96	9,71	0,29
6	17,63	8,07	9,56	0,44
7	17,61	7,93	9,68	0,32
8	17,78	8,09	9,69	0,31
9	17,63	7,96	9,67	0,33
10	17,79	8,10	9,69	0,31
			Volumen medio (ml)	0,33
			Desviación estándar (ml)	0,04
Tanda nº 2, observador 2				
Nº Jeringa	Peso llena (g)	Peso vacía (g)	Volumen contenido (ml)	Volumen perdido (ml)
1	17,66	8,00	9,66	0,34
2	17,52	8,00	9,52	0,48
3	17,58	8,00	9,59	0,41
4	17,59	8,05	9,55	0,45
5	17,64	7,96	9,68	0,32
6	17,65	8,05	9,59	0,41
7	17,54	7,94	9,61	0,39
8	17,69	8,08	9,61	0,39
9	17,59	7,96	9,64	0,36
10	17,74	8,11	9,63	0,37
			Volumen medio (ml)	0,39
			Desviación estándar (ml)	0,05
Tanda nº3, observador 3				
Nº Jeringa	Peso llena (g)	Peso vacía (g)	Volumen contenido (ml)	Volumen perdido (ml)
1	17,78	8,04	9,74	0,26
2	17,59	8,06	9,53	0,47
3	17,77	8,02	9,75	0,25
4	17,73	8,03	9,70	0,30
5	17,70	8,00	9,71	0,30
6	17,79	8,11	9,67	0,33
7	17,65	7,93	9,72	0,28
8	17,75	8,08	9,68	0,32
9	17,61	7,93	9,68	0,32
10	17,79	8,10	9,69	0,31
			Volumen medio (ml)	0,31
			Desviación estándar (ml)	0,06
Jeringa BD 10 ml Syringe Luer-Lock Tip				
			Volumen medio óptimo (ml)	9,76
			Volumen medio perdido (ml)	0,34
			Desviación estándar (ml)	0,06

API: agua para inyección, g: gramos, ml: mililitros.

no debe basarse exclusivamente en el coste económico sino también en las especificaciones técnicas.

Como solución temporal, se ha protocolizado el uso sistemático de jeringas BD 10 ml Syringe Luer-Lock Tip (únicas disponibles en el centro por el momento) para el proceso de reconstitución de trastuzumab con 7,5 ml de agua para inyección (0.25 ml de exceso para mitigar el error medio sistemático de capacidad de la jeringa) debido a que el defecto se ha mantenido en el tiempo en los sucesivos lotes estudiados y utilizados. Se utilizarán jeringas de 20 ml tanto para la extracción del máximo volumen reconstituido como para la dilución.

Respecto a la utilización de sistemas electrónicos es necesario resaltar que la cumplimentación de las bases de datos maestras de los mismos debe ser protocolizada, controlada y validada, resaltando en el caso del sobrellenado de presentaciones de medicamentos, la introducción correcta de los datos de concentración, cantidad de principio activo y volumen final disponibles y útiles para el preparador. Por nuestra parte, para un mejor control electrónico del proceso, se ha propuesto al proveedor del sistema electrónico la incorporación de nuevos parámetros en la información del fungible que consideren los desvíos de volumen procedentes tanto de la gradación de la jeringa como del espacio muerto del cono. También se ha notificado al proveedor del fungible utilizado la importancia del defecto encontrado con el fin de conseguir la fabricación de un producto más exacto.

Tras la protocolización de la preparación de trastuzumab se han realizado nuevos inventarios confirmando la coincidencia del consumo teórico y real en unidades de medicamento. Por lo tanto podemos afirmar que el defecto en el fungible utilizado en el proceso de reconstitución es la causa de un mayor consumo de producto.

Para concluir creemos que es necesaria publicación de todos los hallazgos observados en este tipo de procesos para aumentar el conocimiento y aumentar la eficiencia y seguridad en el uso de medicamentos.

Agradecimientos

A Teresa Aznar Saliente por la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) [sede Web]. Salamanca: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejería de Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario de Salamanca. Prácticas para mejorar el uso de medicamentos de alto riesgo; 2007 [consultado 3 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo.pdf>.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) [sede Web]. Salamanca: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejería de Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario de Salamanca. Evaluación de la seguridad de los sistemas de utilización de medicamentos en los hospitales españoles; 2008 [consultado 3 Nov 2014]. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/ficheros/evaluacionSeguridadSistemasMedicamentos_2007.pdf.
- GEDEFO Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica. Documento de consenso para la prevención de errores de medicación en quimioterapia; 2001 [consultado 4 Nov 2014]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/Web_Doc_Con_errores.pdf.
- Villamañán E, Herrero A, Álvarez-Sala R. Prescripción electrónica asistida como nueva tecnología para la seguridad del paciente hospitalizado. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(9):398-402.
- García-Ramos S.E, Baldominos Utrilla G, Herrero Fernández M, Lebrero García A. Detección de errores de prescripción asociados a un sistema de prescripción electrónica *Farm Hosp*. 2012;36:439-40.
- The Joint Commission [sede Web]. Estados Unidos. The sentinel event alert: Safely implementing health information and converging technologies; 2008 [consultado 7 Abr 2015]. Disponible en: http://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_42.pdf
- Ficha técnica Herceptin®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) [sede Web]. Salamanca: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejería de Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario de Salamanca. Errores por etiquetado inapropiado de medicamentos; 2009 [consultado 7 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%20de%20advertencia%20sobre%20cabazitaxel.pdf>.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) [sede Web]. Salamanca: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejería de Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario de Salamanca. Riesgo de errores en la preparación de cabazitaxel (Jevtana®); 2009 [consultado 7 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Nota%20de%20advertencia%20sobre%20cabazitaxel.pdf>.
- Portal de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana [sede Web]. Valencia: Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana. Resolución del Secretario Autonómico de Sanidad de declaración como MAISE de los fármacos antiangiogénicos o inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular y establecimiento de directrices y criterios clínicos en la degeneración macular asociada a la edad, edema macular diabético, edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana y neovascularización coroidea secundaria a la miopía patológica (versión 2); 2014 [consultado 4 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/1455138/RESOLUCI%C3%93N+F%C3%81RMACOS+ANTIANGIOG%C3%89NICOS+V2+21+MARZO+2014.pdf>.
- Red Tecnologías y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid. Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios (DO L 169 de 12.7.1993, p. 1); 2007 [consultado 7 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.tecnologias-sanitarias.com/MD/93-42-EEC-esp.pdf>.
- Boletín de prevención de errores de medicación de Cataluña. Seguridad en el proceso de preparación de citostáticos: trazabilidad y control. Vol 11, núm.3.sep-dic 2013 [consultado 4 Nov 2014]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletn_errores_mediacion/documents/arxius/bem_v11_n3e.pdf.



Cambio de natalizumab a fingolimod: ¿reducción del período de lavado?

Switching therapy from natalizumab to fingolimod: reduction of the washout time?

Sr. Director:

Introducción

Natalizumab, fármaco de segunda línea utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión que se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas. Su uso está asociado a un incremento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), infección oportunista causada por el virus JC (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave¹. El riesgo estimado de padecer LMP es del 0,57 por 1.000 pacientes durante el segundo año de tratamiento y 1,89/2,24 por 1.000 pacientes durante el tercer/cuarto año, respectivamente².

Factores de riesgo asociados a LMP¹:

- Presencia de anticuerpos anti-VJC,
- duración del tratamiento, especialmente, superior a dos años y
- uso de inmunodepresores previos a natalizumab.

Actualmente, la necesidad de interrumpir el tratamiento con natalizumab por el riesgo a padecer LMP genera incertidumbre y no existen recomendaciones sobre el abordaje de estos pacientes, tratados en su mayoría con interferón-beta/acetato de glatirámico como primera línea, no respondiendo a dichos fármacos tras natalizumab.

Fingolimod, modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato, es otro fármaco de segunda línea eficaz en la EMRR¹. El cambio de natalizumab a fingolimod parece ser una opción razonable para pacientes con riesgo de padecer LMP²; sin embargo, su seguridad y eficacia no han sido evaluadas hasta la fecha y son numerosos los casos publicados de nuevos brotes, progresión de la discapacidad y/o progresión de la actividad radiológica de la enfermedad tras dicho cambio.

A continuación se describen dos casos de pacientes que sufrieron reactivación de su EMRR al cambiar de natalizumab a fingolimod por riesgo de LMP.

Descripción de los casos

Paciente 1

Mujer de 41 años con diagnóstico de EMRR desde los 29. Ante la falta de efectividad del interferón-beta se decidió cambiar a natalizumab (EDSS 2), sin aparición de nuevos brotes durante dicho tratamiento. Este fármaco fue suspendido tras dos años por serología positiva VJC y, tras un periodo de lavado (PL) de cuatro meses sin ningún tratamiento farmacológico, se optó por iniciar fingolimod (EDSS 2). A los dos meses del inicio y tras una estabilidad radiológica de la enfermedad superior a dos años aparecieron en Resonancia Magnética Cerebral (RMC) tres nuevas lesiones desmielinizantes sin evidencia clínica de brote. A partir de entonces, la enfermedad estuvo radiológicamente estable, hasta trascurridos 28 meses, momento en que la paciente sufrió un brote con aumento del número de lesiones en ambos centros semiovais. A pesar del empeoramiento clínico tras la resolución del brote (EDSS 3), la paciente continúa con fingolimod (30 meses desde el inicio hasta la fecha). En cuanto a la seguridad del fingolimod, se evidenció linfopenia desde su inicio (300-900 células/mm³), sin conllevar su retirada.

Paciente 2

Varón de 48 años diagnosticado de EMRR desde los 19. Ante el fracaso terapéutico del interferón-beta se decidió iniciar natalizumab, produciéndose estabilización radiológica y ausencia de brotes durante dicho tratamiento (EDSS 0,5). El fármaco fue suspendido a los 4,5 años por serología positiva VJC, y a los dos meses de suspenderlo apareció en RMC una nueva placa de desmielinización localizada en la porción parietal del centro semioval izquierdo con aparición de un brote. Tras la resolución del brote y un PL de seis meses respecto a natalizumab en tratamiento con megadosis de corticoides y acetato de glatirámico, se decidió iniciar fingolimod (EDSS 4,5). Al año de dicho inicio aparecieron nuevas placas desmielinizantes adyacentes al cuerpo del sistema ventricular izquierdo y una nueva lesión en el segmento medular C7, conllevando dos brotes seguidos. Se suspendió el tratamiento con fingolimod a los 22 meses del inicio por reactivación de la enfermedad (EDSS 5). Además, el pa-

ciente presentó durante dicho tratamiento inestabilidad en la marcha, requiriendo en tres ocasiones *bolus* de corticoides. En cuanto a la toxicidad del fingolimod, el paciente presentó linfopenia durante todo el tratamiento (500-1000 células/mm³), sin conducir a la interrupción del mismo.

Discusión

La suspensión de natalizumab se ha asociado con la reactivación de la EMRR a los 3-7 meses de la retirada^{3,4}, lo que sugiere la necesidad de una alternativa terapéutica tras natalizumab, aunque no se conoce la adecuada. Este fármaco permanece en sangre doce semanas, recomendándose un PL de tres meses antes de comenzar tratamiento con otro fármaco inmunosupresor. El comienzo de dicho tratamiento durante este intervalo daría lugar a una exposición concomitante a los dos fármacos y a un efecto inmunodepresor adicional¹.

Sin embargo, el fingolimod es la alternativa más frecuentemente utilizada y diferentes estudios han demostrado que su inicio tras los tres meses del PL de natalizumab expone al paciente a un alto riesgo de reactivación de la enfermedad y que cuanto menor sea el PL menor será el riesgo de recaída^{4,5,6,7}. No obstante, el reciente estudio de Kappos *et al.* sugiere que un PL de 8-12 semanas se asocia con un mejor control clínico y radiológico de la enfermedad que un PL de 16 semanas, si bien es cierto que en el PL de 8 semanas hay que tener muy presente el riesgo potencial del efecto inmunosupresor adicional antes mencionado⁸. Además, si el cambio de natalizumab a fingolimod es debido al riesgo de LMP, el balance riesgo-beneficio entre mantener natalizumab o cambiarlo debe ser cuidadosamente valorado⁶.

En nuestros casos, el natalizumab ha demostrado ser efectivo, pues los pacientes no presentaron progresión radiológica/clínica de la enfermedad durante dicho tratamiento. En cambio, su retirada sigue siendo un problema. Fingolimod se inició tras un PL de 4-6 meses, favoreciendo así la reconstitución inmunológica. Sin embargo, ambos pacientes presentaron reactivación radiológica de la enfermedad a los 2-6 meses del cambio, lo que sugiere que tras 4-6 meses del PL de natalizumab los pacientes presentan cierto riesgo de reactivación de la enfermedad, incluso una vez comenzado el tratamiento con fingolimod.

Por último, destacar la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento para conocer la ade-

cuada duración del PL en pacientes que cambian de natalizumab a fingolimod. Además, podrían ser útiles estudios acerca de otras alternativas terapéuticas tras el cese de natalizumab. Por ahora, el personal médico y farmacéutico debe tener precaución con los efectos inmunes concomitantes y la posibilidad de nuevos brotes/recidivas en pacientes que cambian de un fármaco al otro.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Ficha técnica de natalizumab y fingolimod. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [ficha técnica en Internet]. [citado Dic 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Sempere AP, Martín-Medina P, Berenguer-Ruiz L, Pérez-Carmona N, Sánchez-Pérez R, Polache-Vengud J *et al.* Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study. *Acta Neurol Scand.* 2013; 128(2): e6-e10.
3. Baumgartner A, Stich O and Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci.* 2012; 122(1): 35-39.
4. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, Meinl I, Krumbholz M, Seitz F *et al.* Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013; 260(5): 1382-87.
5. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P and Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler.* 2012; 18(11): 1640-43.
6. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Sèze J, Vukusic S, Brassat D *et al.* Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis a French prospective study. *JAMA Neurol.* 2014; 71(4): 436-41.
7. de Seze J, Ongagna JC, Collongues N, Zaenker C, Courtois S, Fleury M *et al.* Reduction of the washout time between natalizumab and fingolimod. *Mult Scler.* 2013; 19(9): 1248.
8. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H *et al.* Switching from natalizumab to fingolimod. *Neurology.* 2015; 85(1):29-39.

Julia Sánchez-Gundín¹, Amparo Flor García¹, Caridad Martí Gil¹ y Lourdes Gómez Romero²

¹Servicio de Farmacia Hospital Virgen de la Luz, Gerencia Atención Integrada de Cuenca. ²Servicio de Neurología Hospital Virgen de la Luz, Gerencia Atención Integrada de Cuenca. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsgundin@sescam.jccm.es (Julia Sánchez Gundín).

Recibido el 17 de abril de 2015; aceptado el 19 de agosto de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.5.9117