



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 41. Número 1. Enero-Febrero 2017

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

Editorial

- 1 **Prescripción inapropiada en personas mayores: hora de pasar a la acción**
Alfonso J. Cruz-Jentoft

Originales

- 3 **Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España**
Jonathan González García, Fernando Gutiérrez Nicolás, Gloria Julia Nazco Casariego, Cristina Valcárcel Nazco, José Norberto Batista López y Juana Oramas Rodríguez
- 14 **Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma**
M.ª Jesús Cuéllar Monreal, Jorge Reig Aguado, Isabel Font Noguera y José Luis Poveda Andrés
- 31 **Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos**
Miguel Ángel Calleja Hernández, Alicia Herrero Ambrosio, María Jesús Lamas Díaz, Julio Martínez Cutillas, José Luis Poveda Andrés y Belén Aragón
- 49 **Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones**
Raquel Vázquez-Mourelle y Eduardo Carracedo-Martínez
- 68 **Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC)**
Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Álvaro Mena-de-Cea, Ana Isabel Sanclaudio-Luhía, José Antonio Castro-Castro, Guillermo Vázquez-González y Isabel Martín-Herranz

Revisiones

- 89 **Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática**
Josefa Martínez Gabarrón, Javier Sanz-Valero y Carmina Wanden-Berghe
- 105 **Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal**
Raquel Olmos-Jiménez, Alberto Espuny-Miró, Carlos Cárcelos-Rodríguez y María Sacramento Díaz-Carrasco

Cartas al director

- 130 **Criterios Beers versus STOPP. Posibles implicaciones de la adaptación española de los criterios de Beers**
Josep Pastor Cano, Ana Aranda García, Juan José Gascón Cánovas, Víctor José Rausell Rausell y Mariana Tobaruela Soto
- 132 **Cidofovir intralesional en infección por el virus del papiloma humano en espacios interdigitales**
Núria Pi Sala, Anna Figueras Suriol y Elvira Ramió Montero

Otros

- 134 **Revisores de originales publicados en 2016**
- 136 **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2016**



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. Teresa Bermejo Vicedo
*Jefe Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal. Madrid*
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

Dña. Ana Lozano Blázquez

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria. Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- *Bases de datos bibliográficas:* CINHALL, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, Scopus.
- *Colecciones de revistas:* Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

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



Dirección postal

Consejo editor
Revista Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
C/ Rafael de Riego, 38
28045 Madrid (España)

Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.
C/ Gandía, 1 - Local 9-A
28007 Madrid (España)

Contacto principal

Secretaría del consejo editor de Farmacia Hospitalaria
farmhosp@sefh.es

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufrategui

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne 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. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
*Jefe Servicio de Farmacia
Hospital Ramón y Cajal, Madrid*
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
*Hospital Ramón y Cajal,
Madrid*
aalvarezd@salud.madrid.org

Carlos Codina Jane
*Hospital Clinic,
Barcelona*
ccodina@clinic.ub.es

Olga Delgado Sánchez
*Hospital Son Espases,
Palma de Mallorca*
Olga.delgado@ssib.es

Eva Delgado Silveira
*Hospital Ramón y Cajal,
Madrid*
eva.delgado@salud.madrid.org

Carlos Fernández Oropesa
*Farmacéutico de Atención Primaria
Área de Gestión Sanitaria Nordeste de Granada*
carlosf.oropesa@gmail.com

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Galdakao
olatzibarra@gmail.com

Eduardo López Briz
*Hospital Universitario y Politécnico la Fe,
Valencia*
lopez_edubri@gva.es

Luis Margusino Framiñan
Hospital A Coruña
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

M^a Estela Moreno Martínez
*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona*
mmorenomas@santpau.cat

Juan Pablo Ordovás Baines
*Hospital Universitario Dr. Peset,
Valencia*
ordovas_jua@gva.es

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

Dra. María Queralta Gorgas Torner
Corporación Sanitaria Parc Tauli-Sabadell
mgorgas@tauli.cat

Bernardo Santos Ramos
*Unidad de Farmacia,
Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla*
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

Comité científico

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

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

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

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

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 consultarse 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, Universitat 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 41. Número 1.
Enero-Febrero 2017

Editorial

- 1 Prescripción inapropiada en personas mayores: hora de pasar a la acción
Alfonso J. Cruz-Jentoft

Originales

- 3 Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España
Jonathan González García, Fernando Gutiérrez Nicolás, Gloria Julia Nazco Casariago, Cristina Valcárcel Nazco, José Norberto Batista López y Juana Oramas Rodríguez
- 14 Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma
M.^a Jesús Cuéllar Monreal, Jorge Reig Aguado, Isabel Font Noguera y José Luis Poveda Andrés
- 31 Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos
Miguel Ángel Calleja Hernández, Alicia Herrero Ambrosio, María Jesús Lamas Díaz, Julio Martínez Cutillas, José Luis Poveda Andrés y Belén Aragón
- 49 Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones
Raquel Vázquez-Mourelle y Eduardo Carracedo-Martínez
- 68 Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC)
Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Álvaro Mena-de-Cea, Ana Isabel Sanclaudio-Lubía, José Antonio Castro-Castro, Guillermo Vázquez-González y Isabel Martín-Herranz

Revisiones

- 89 Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática
Josefa Martínez Gabarrón, Javier Sanz-Valero y Carmina Wanden-Berghe
- 105 Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal
Raquel Olmos-Jiménez, Alberto Espuny-Miró, Carlos Cárcelos-Rodríguez y María Sacramento Díaz-Carrasco

Sumario *(cont.)*

Volumen 41. Número 1.
Enero-Febrero 2017

Cartas al director

- 130 Criterios Beers *versus* STOPP. Posibles implicaciones de la adaptación española de los criterios de Beers
Josep Pastor Cano, Ana Aranda García, Juan José Gascón Cánovas, Víctor José Rausell Rausell y Mariana Tobaruela Soto
- 132 Cidofovir intralesional en infección por el virus del papiloma humano en espacios interdigitales
Núria Pi Sala, Anna Figueras Suriol y Elvira Ramió Montero

Otros

- 134 **Revisores de originales publicados en 2016**
- 136 **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2016**



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 41. Number 1.
January-February 2017

Editorial

- 1 Inappropriate prescribing in older people: time to take action
Alfonso J. Cruz-Jentoft

Originals

- 3 Cost-effectiveness of pemetrexed in combination with cisplatin as first line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer in Spain
Jonathan González García, Fernando Gutiérrez Nicolás, Gloria Julia Nazco Casariego, Cristina Valcárcel Nazco, José Norberto Batista López and Juana Oramas Rodríguez
- 14 Reduction in alert fatigue in an assisted electronic prescribing system, through the Lean Six Sigma methodology
M.^a Jesús Cuéllar Monreal, Jorge Reig Aguado, Isabel Font Noguera and José Luis Poveda Andrés
- 31 Pharmacotherapy follow-up of patients under treatment with biologic agents for chronic inflammatory systemic conditions: an agreement among hospital pharmacists for the standardized collection of a minimum set of data
Miguel Ángel Calleja Hernández, Alicia Herrero Ambrosio, María Jesús Lamas Díaz, Julio Martínez Cutillas, José Luis Poveda Andrés and Belén Aragón
- 49 The influence of changes in hospital drug formulary on the prescription of proton pump inhibitors
Raquel Vázquez-Mourelle and Eduardo Carracedo-Martínez
- 68 Intelligent MONitoring System for antiviral pharmacotherapy in patients with chronic hepatitis C (SiMON-VC)
Luis Margusino-Framiñán, Purificación Cid-Silva, Álvaro Mena-de-Cea, Ana Isabel Sanclaudio-Lubía, José Antonio Castro-Castro, Guillermo Vázquez-González and Isabel Martín-Herranz

Reviews

- 89 Information systems in clinical pharmacy applied to parenteral nutrition management and traceability: a systematic review
Josefa Martínez Gabarrón, Javier Sanz-Valero and Carmina Wanden-Berghe
- 105 Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy
Raquel Olmos-Jiménez, Alberto Espuny-Miró, Carlos Cárceles-Rodríguez and María Sacramento Díaz-Carrasco

Contents *(cont.)*

Volume 41. Number 1.
January-February 2017

Letters to the editor

- 130 Beers *versus* STOPP criteria and the possible implications of the Beers criteria's Spanish adaptation
Josep Pastor Cano, Ana Aranda García, Juan José Gascón Cánovas, Víctor José Rausell Rausell and Mariana Tobaruela Soto
- 132 Intralesional cidofovir in human papillomavirus infection in interdigital spaces
Núria Pi Sala, Anna Figueras Suriol and Elvira Ramió Montero

Others

- 134 **Peer reviewers published in 2016**
- 136 **Report on internal editorial process of the journal in 2016**

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

• Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada en personas mayores: hora de pasar a la acción. *Farm Hosp.* 2017;41(1):1-2.



EDITORIAL

Prescripción inapropiada en personas mayores: hora de pasar a la acción

Inappropriate prescribing in older people: time to take action

Alfonso J. Cruz-Jentoft

Servicio de Geriatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid.

La prescripción de un medicamento se considera apropiada cuando se basa en datos científicos sólidos, la relación riesgo-beneficio es favorable, el tiempo y las dosis son adecuadas, y es coste-eficaz¹. Las personas mayores son especialmente vulnerables a sufrir los efectos adversos de la prescripción inapropiada por muchas razones, entre las que destacan los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el envejecimiento, la multimorbilidad, la polifarmacia, la escasa formación de los profesionales en farmacología geriátrica y, muy especialmente, la exclusión de los pacientes mayores complejos de los ensayos clínicos. Las consecuencias de todo ello son un aumento del número y la gravedad de las reacciones adversas en este grupo poblacional, que empeora su salud y su calidad de vida, aumentando en consecuencia el uso de recursos sanitarios y los costes de la atención^{2,3}. La prescripción inapropiada en personas mayores se ha convertido en un problema sanitario de primer orden.

El primer paso para poder afrontar este grave problema es determinar qué prescripciones son claramente inapropiadas y cuantificar su prevalencia. Los criterios explícitos de prescripción inapropiada están demostrando ser una de las maneras más eficientes de hacerlo, siendo superiores en ello a la intervención farmacéutica tradicional⁴. Desde que aparecieron los primeros criterios (publicados por Beers en 1991⁵) la investigación en este campo avanzó muy lentamente, si bien en los

últimos años, a raíz de la publicación de los criterios STOPP-START⁶, promovidos por la *European Union Geriatric Medicine Society*, y la decisión de la *American Geriatrics Society* de asumir como propios y renovar periódicamente los criterios de Beers, la investigación en este campo está creciendo rápidamente⁷. España se está mostrando especialmente activa en este campo⁸.

Los criterios de Beers y los criterios STOPP pueden usarse, al menos parcialmente, en grandes bases de datos, como se demuestra en un estudio reciente publicado en *Farmacia Hospitalaria*⁹, aunque los resultados de ambos criterios no son superponibles¹⁰. Generalmente, aunque no siempre, los criterios STOPP detectan un mayor número de prescripciones inapropiadas que los criterios de Beers. Una de las razones es que los segundos están desarrollados para el sistema sanitario de EEUU, donde los medicamentos aprobados y más utilizados no coinciden siempre con las pautas europeas, algo que se señala con acierto en la carta al director publicada en éste ejemplar de la revista¹¹.

En todo caso, no debe olvidarse que el objetivo final de los criterios explícitos que buscan detectar medicamentos inapropiados no es sólo la cuantificación del problema, ni siquiera la reducción del número de fármacos inapropiados por sí misma, sino la mejora de los problemas de salud causados por la prescripción inapropiada. Los criterios de Beers aún no han demostrado mejorar las reacciones adversas y los criterios STOPP sólo lo han

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajcruzjentoft@me.com (Alfonso J. Cruz-Jentoft).

Recibido el 30 de noviembre de 2016; aceptado el 7 de diciembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10725



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista *Farmacia Hospitalaria* no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

hecho, por el momento, en algunos estudios pequeños de intervención. El proyecto europeo SENATOR (*Development and clinical trials of a new Software ENgine for the Assessment & optimization of drug and non-drug Therapy in Older persons*, www.senator-project.eu), un estudio multicéntrico de intervención actualmente en curso, será sin duda un importante paso adelante.

Los farmacéuticos y los médicos son cada vez más conscientes de la necesidad de mejorar la prescripción en los pacientes mayores. Todos los esfuerzos por hacer visible y abordable este problema son bienvenidos, ya que uno de los principales compromisos de la asistencia sanitaria aún no ha cambiado: *primum non nocere*.

Referencias

1. Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging* 2010;5:75-87.
2. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(1):201-10.
3. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(5):543-52.
4. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):845-54.
5. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1825-32.
6. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2): 72-83.
7. Vélez-Díaz-Pallarés M, Cruz-Jentoft AJ. A new version of the STOPP-START criteria, a new step towards improving drug prescription in older patients. *Eur Geriatr Med*. 2014 Dec;5(6):363-4.
8. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, Cruz-Jentoft AJ. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015 Mar-Apr;50(2):89-96.
9. Nieceza-García ML, Salgueiro-Vázquez ME, Jimeno-Demuth FJ, Manso G. Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients. *Farm Hosp*. 2016 May 1;40(3):150-64.
10. Muñoz García M, Delgado Silveira E, Martín-Aragón Álvarez S, Bermejo Vicedo T, Cruz-Jentoft AJ. Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario. *Farm Hosp*. 2016;40(6):504-513
11. Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. Beers versus STOPP criteria and the possible implications of the Beers Criteria's Spanish adaptation. *Farm Hosp*. 2017;41(1):130-131.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Valcárcel Nazco C, Batista López JN, Oramas Rodríguez J. Cost-effectiveness of pemetrexed in combination with cisplatin as first line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer in Spain. Farm Hosp. 2017;41(1):3-13.
- González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Valcárcel Nazco C, Batista López JN, Oramas Rodríguez J. Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España. Farm Hosp. 2017;41(1):3-13.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Cost-effectiveness of pemetrexed in combination with cisplatin as first line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer in Spain

Coste-eficacia del pemetrexed en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado no microcítico ni escamoso en España

Jonathan González García¹, Fernando Gutiérrez Nicolás¹, Gloria Julia Nazco Casariego¹, Cristina Valcárcel Nazco², José Norberto Batista López³ and Juana Oramas Rodríguez³

¹Pharmacy Unit, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. ²Evaluation Department, Canarian Health Service. ³Oncology Unit, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Spain.

Abstract

Introduction: Lung cancer is the third most frequent neoplastic tumour in Spain, with around 27 000 new cases diagnosed per year; 80-95% of these are non-small-cell cancer (NSCLC), and the majority of cases are diagnosed in advanced stages of the disease, and for this reason it is one of the oncologic conditions with higher mortality rates (21.4% mean survival at 5 years).

The main treatment regimens used for first-line treatment of NSCLC are: cisplatin/pemetrexed (cis/pem), cisplatin/gemcitabine/bevacizumab (cis/gem/bev), and carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (carb/pac/bev). The objective of this study was to evaluate the cost-effectiveness ratio of antineoplastic 1st line NSCLC treatment regimens, from the point of view of hospital management.

Methodology: A cost-efficacy mathematical model was prepared, based on a decision tree. The efficacy variable was Progression Free Survival, obtained from the PARAMOUNT, AVAIL and SAIL Phase III clinical trials. The study was conducted from the perspective of the hospital management, considering only the direct costs of drug acquisition. A deterministic sensitivity analysis was conducted to confirm the robustness of outcomes.

Resumen

Introducción: El cáncer de pulmón es la tercera neoplasia tumoral más frecuente en España, con unos 27.000 nuevos casos/año, de los que el 80-85% son de etiología no microcítica (NSCLC) y en la mayoría de los casos diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, razón por la que es uno de los procesos oncológicos con mayores tasas de mortalidad (supervivencia media a los 5 años del 21,4%). Los principales esquemas de primera línea utilizados en el tratamiento del NSCLC son: cisplatino/pemetrexed (cis/pem), cisplatino/gemcitabina/bevacizumab (cis/gem/bev) y carboplatino/paclitaxel/bevacizumab (carbo/pac/Bev). El objetivo del presente trabajo consistirá en realizar un análisis para estimar el ratio coste-eficacia de los esquemas antineoplásicos de primera línea en el tratamiento del NSCLC, desde la perspectiva de la gerencia hospitalaria.

Metodos: Se elaboró un modelo matemático de coste-eficacia basado en un árbol de decisiones. Como variable de eficacia se utilizó la supervivencia libre de progresión, obtenida de los ensayos clínicos fase III PARAMOUNT, AVAIL y SAIL. El estudio se efectuó desde la perspectiva de la gerencia hospitalaria considerando únicamente los costes directos de adquisición de los fármacos. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico para comprobar la robustez de los resultados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgunico@gmail.com (Fernando Gutiérrez Nicolás).

Recibido el 29 de octubre de 2015; aceptado el 29 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10142



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Results: The PFS obtained in clinical trials with cis/pem, cis/gem/bev and carb/pac/bev was: 6.9, 6.7 and 6.2 months, respectively. Based on our model, the mean cost of treatment per patient for these regimens was: 19942 €, 15594 € and 36095 €, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio per month of additional PFS between cis/pem and cis/gem/bev was 19303 €. Estimating a 30% reduction in acquisition costs for pemetrexed (Alimta®Eli Lilly Nederland B.V.), due to the forthcoming launch of generic medications, the cis/pem treatment would become the predominant alternative for 1st line treatment of NSCLC patients, by offering the best health results at a lower cost.

KEYWORDS

Non-small-cell lung cancer; Cost-effectiveness; Economic evaluation; Cisplatin; Pemetrexed; Bevacizumab.

Farm Hosp. 2017;41(1):3-13

Contribution to scientific literature

This article evaluates the efficiency of using cisplatin/pemetrexed, cisplatin/gemcitabine/bevacizumab or carboplatin/paclitaxel/bevacizumab as first line treatment for patients with non-squamous non-small-cell lung cancer, from the perspective of the hospital management. The interest of this article lies in the fact that, as far as we know, no pharmacoeconomic evaluation has been conducted so far in order to evaluate the efficiency of using the main three first line treatment regimens for this condition, taking also into account the potential economic impact of the imminent launch of generic pemetrexed. Given our current economic situation, with limited healthcare resources, this type of studies appear as an additional tool to be considered at the time of making decisions, by complementing the information about efficacy and safety extracted from clinical trials.

Introduction

After colorectal cancer and prostate cancer, lung cancer is the most frequent tumour in Spain, with around 27,000 new cases /year (13% of the total number)¹; 80-85% of these are non-small-cell lung cancer (NSCLC) cases². The majority of patients are diagnosed in advanced stages of the disease³, and for this reason it is one of the oncologic conditions with higher mortality rates (21.4% mean survival at 5 years)⁴.

The standard treatments for NSCLC are platinum-based antineoplastic regimens⁵, and in recent years, new agents have been incorporated for metastatic disease, such as pemetrexed and bevacizumab. Some regimens based only on chemotherapy doublets have also been described for the induction stage, followed by maintenance with pemetrexed; but guidelines currently recommend the incorporation of pemetrexed or bevacizumab

Resultados: La SLP obtenida en los ensayos clínicos de los tratamientos cis/pem, cis/gem/bev y carb/pac/bev fue de: 6,9, 6,7 y 6,2 meses, respectivamente. En base a nuestro modelo, el coste medio del tratamiento por paciente para estos esquemas fue de 19.942 €, 15.594 € y 36.095 €, respectivamente. La razón coste-eficacia incremental por mes de SLP adicional entre cis/pem y cis/gem/bev fue de 19.303 €. Estimando una reducción del 30% de los costes de adquisición de pemetrexed (Alimta®Eli Lilly Nederland B.V) ante su próxima incorporación al mercado de medicamentos genéricos, el tratamiento cis/pem se convertiría en la alternativa dominante en el tratamiento de primera línea de los pacientes con NSCLC, al ofrecer los mejores resultados en salud a un menor coste.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de pulmón no microcítico; Coste-eficacia; Pemetrexed; Bevacizumab.

Farm Hosp. 2017;41(1):3-13

since the induction stage⁶. Both drugs have demonstrated an improvement in the life expectancy of these patients, when used in treatment regimens including one platinum-based induction stage with pemetrexed or bevacizumab, followed by maintenance with any of these two drugs. These regimen are mostly: cisplatin/pemetrexed (Pem/Cis)⁷, cisplatin/gemcitabine/bevacizumab (Gem/Cis/Bev)⁸ and carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (Pac/Carb/Bev)⁹. The improvement in efficacy represented by incorporating these two new drugs has also entailed an increase in the cost of treatments⁹. And the fact that the efficacy outcomes shown by the three regimens are similar, together with the lack of clinical trials comparing them with one another, means that currently it is difficult to pick the most efficient regimen. Therefore, particularly in our current economic situation, with limited healthcare resources, it is necessary to conduct a cost-effectiveness analysis to be used as a tool for decision making at the time of optimizing those resources available.

Therefore, the objective of this study was to conduct an economic analysis to estimate the cost-effectiveness ratio of first line antineoplastic regimens for NSCLC treatment, from the perspective of the hospital management.

Material and methods

Pharmacoeconomic model

A mathematical model for cost-effectiveness was prepared, based on a decision tree with three branches, each of them representing the cis/pem, cis/gem/bev and carb/pac/bev regimens (Figure 1). The probability values for each transition were obtained from these Phase III clinical trials: PARAMOUNT⁷ (cis/pem); AVAIL⁸ (cis/gem/bev) and SAIL⁹ (carb/pac/bev).

These treatment regimens are based on an induction stage followed by a maintenance stage on monotherapy

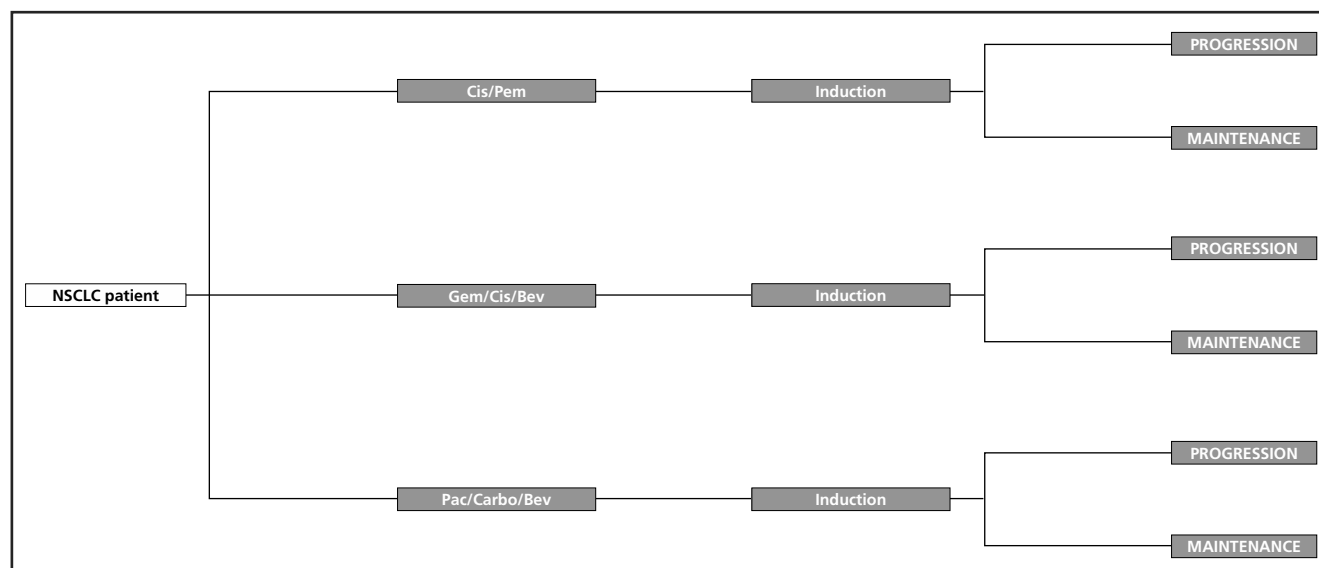


Figure 1. Decision tree for 1st line NSCLC treatment.

which is continued until disease progression (Progression Free Survival – PFS), or unacceptable toxicity.

- 4 Cis (75 mg/m²)/Pem (500 mg/m²) courses, followed by pemetrexed (500 mg/m²) as maintenance every 3 weeks.
- 6 Gem (1250 mg/m²)/Cis (80 mg/m²)/Bev (7.5 mg/kg) courses, followed by bevacizumab (7.5 mg/kg) as maintenance every 3 weeks.
- 6 Pac (200 mg/m²)/Carb (AUC = 6)/Bev (15 mg/kg) courses, followed by bevacizumab (15 mg/kg) as maintenance every 3 weeks.

A summary of the main characteristics of the PARAMOUNT, SAIL and AVAIL clinical trials appears in Table 1.

The economic model was validated by an expert panel of oncologists, with the objective to clarify any differences and/or contradictions described in scientific literature. The Microsoft Excel 2013[®] computer application was used for developing the model. Figure 1 shows a schematic diagram of the decision analysis.

Estimation of efficacy and costs

The efficacy variable used was Progression Free Survival (PFS) as described in the clinical trials for each treatment. Given that in the AVAIL study, those patients who survived the induction stage were randomized to receive bevacizumab as maintenance at a 7.5 mg/kg or 15 mg/kg dose, and no statistically significant differences were found between both bevacizumab doses, the 7.5 mg/kg dosing was used for cost estimation.

The pharmacological cost was estimated according to the LSP (Laboratory Selling Price) of the medications studied, resulting from applying the profit margins established on the retail price-VAT of the Catalog by the General Council of Official Pharmaceutical Colleges, and with the relevant 7.5% deduction on the LSP established by Royal Decree 8/2010 and provided by the Ministry of Health, Social Services and Equality on October, 2012^{10,11} (Table 2).

Table I. Outcomes and characteristics of the PARAMOUNT, AVAIL and SAIL clinical trials^{6,7,8}

| Clinical trial | Study arm and its characteristics | % patients on maintenance | PFS (months) | 95% CI |
|----------------|--|---------------------------|--------------|-------------|
| Paramount | Induction: 4 courses with Cis 75 mg/m ² -Pem 500 mg/m ² Maintenance: Pem 500 mg/m ² Every 3 weeks | 57% | 6.9 | 3.2 - 4.6 |
| Avail | Induction: 6 courses with Cis 80 mg/m ² /Gem 1250 mg/m ² / bev 7,5 mg/m ² Maintenance: Bev 7.5 mg/kg m ² every 3 weeks | 42% | 6.7 | 0.56 - 0.83 |
| Sail | Induction: 6 courses with Carb AUC=6, pac 200 mg/m ² , bev 15 mg/kg Maintenance: Beva 15 mg/kg every 3 weeks | 53% | 6.2 | 0.57 - 0.77 |

Table 2. Costs per unit used in the pharmacoeconomic model for 1st line NSCLC treatment (at October, 2015 euros)

| Packaging | LSP (€ 2015) |
|--------------------------------------|--------------|
| Cisplatin G.M.P. 50 mg/vial | 11.15 |
| Bevacizumab 25 mg/ml vial 16 ml* | 1,177.42 |
| Pemetrexed 500 mg/vial* | 1,110 |
| Carboplatin 450 mg/vial 45 ml | 68.76 |
| Gemcitabine vial 1 g | 43.70 |
| Paclitaxel G.M.P. 6 mg/ml vial 50 mL | 443.58 |

G.M.P. Generic Medicinal Product

* 7.5% reduction on the LSP established by Royal Decree 8/2010¹⁴

For dose calculation, we used the anthropometric characteristics of a standard patient representative of Spanish oncology patients¹²: weight of 70.15 kg, body surface of 1.78 m², and serum creatinine of 0.6 mg/dL. The administration of carboplatin in order to obtain the desired area under the curve (AUC) was determined by the Glomerular filtration rate (GFR). Calvert Formula was used in this study to calculate the carboplatin milligrams needed for each administration¹³. The total pharmacological cost for each oncological regimen was estimated by assuming maximum use of vials. All costs included in the analysis were stated in 2015 euros (€).

Time horizon, analysis perspective, and discount rate

The time horizon considered was the time until progression to first line of treatment, which coincided approximately with 1 year of modelling based on clinical trial outcomes. The study was conducted from the perspective of the hospital management, taking into account only the direct costs for drug acquisition. Given the limited survival of patients (none of the oncology regimens went beyond one year of treatment), it was not adequate to apply a discount rate correction^{14,15}.

Base case and Sensitivity Analysis

The mean values of costs and efficacy were considered for the base case in the study.

In order to confirm the robustness of the base scenario outcomes and the consistency of the estimations, various univariate deterministic sensitivity analyses were conducted, considering the following factors:

1. Improvement in efficacy (PFS). The PFS of patients who survive the induction stage is not specified in clinical trials; therefore, it was estimated with the following formula:

$$PFS_{(\text{maintenance})} = \frac{\text{PFS} - (\% \text{ patients who don't survive the induction stage} \times \text{maintenance stage PFS})}{\% \text{ patients who move on to the maintenance stage}}$$

The model assumes that the PFS of patients with progression during the induction stage is equal to the duration of said stage. This assumption is based on the fact that, in clinical practice, imaging tests to confirm the status of the disease are usually conducted after completing the induction stage. Therefore, the estimated PFS for patients who presented disease progression during the induction stage was:

- 2.8 months for the cis/pem regimen (4 induction courses every 3 weeks).
- 4.2 months for the pac/carb/bev and cis/gem/bev regimens (6 induction courses every 3 weeks).

A sensitivity analysis was conducted, assuming a 20% improvement in the proportion of patients who survived the induction stage for each regimen (Table 3); by applying the previous formula in an overall PFS for each regimen, this would result in:

- cis/pem: 7.69 months
- cis/gem/bev: 7.18 months
- pac/carb/bev: 6.58 months

3. Modification of the acquisition costs for pemetrexed, assuming a 30% cost reduction with the launch of generic drugs.

Results

Base Case Result

The proportion of patients who moved on to the maintenance stage during clinical trials was: 57% for the cis/pem regimen, 42% for patients who received gem/cis/bev, and 53% for the carb/pac/bev regimen. Based on our model, the mean cost of treatment per patient for the gem/cis/bev, cis/pem, and carb/pac/bev treatment regimens would be 15,594.74€, 19,442.01€ and 36,095.17€ respectively. The carb/pac/bev regimen is the dominated alternative, because it is the most costly treatment regimen with the worst health outcomes. The difference in costs between the cis/pem and cis/gem/bev approaches is 3,847.21€, with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per additional PFS month of 19,303€ (Table 3).

Table 3. Incremental cost-effectiveness ratio and sensitivity analysis for the cost-effectiveness analysis (at October, 2015 €) of 1st line NSCLC treatment.

| Analysis | Treatment | % patients on maintenance (months) | PFS (months) | Induction courses | Induction cost | Maintenance courses | Maintenance cost | Treatment cost | ICER/additional PFS month ^a |
|--|---------------|------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------------------|------------------|----------------|---|
| Base case | | | | | | | | | |
| | pem/cis | 57% | 6.9 | 4 | 3,449.58€ | 10,14 | 15,992.43€ | 19,442.01€ | 19,303.67€ |
| | gem/cis/bev | 42% | 6.7 | 6 | 5,838.28€ | 8.5 | 9,756.51€ | 15,594.79€ | – |
| | pac/carbo/bev | 53% | 6.2 | 6 | 12,813.78€ | 5.38 | 23,281.39€ | 36,095.17€ | Dominated alternative ^b |
| Deterministic sensitivity analysis | | | | | | | | | |
| 20% increase in efficacy at current costs | pem/cis | 68% | 7.69 | 4 | 2,567.13€ | 10.14 | 19,078.69€ | 21,645.82€ | 9,719.81€ |
| | gem/cis/bev | 50% | 7.18 | 6 | 5,033.00€ | 8.5 | 11,614.89€ | 16,647.89€ | – |
| | pac/carbo/bev | 63% | 6.58 | 6 | 9,814.81€ | 5.38 | 28,113.38€ | 37,928.19€ | Dominated alternative ^b |
| 20% increase in efficacy with 30% reduction in pemetrexed cost | pem/cis | 68% | 7.69 | 4 | 1,299.80€ | 10.14 | 13,379.37€ | 15,187.80€ | Dominant alternative^c |
| | gem/cis/bev | 50% | 7.18 | 6 | 5,033.00€ | 8.5 | 11,614.89€ | 16,647.89€ | – |
| | pac/carbo/bev | 63% | 6.58 | 6 | 9,814.81€ | 5.38 | 28,113.38€ | 37,928.19€ | Dominated alternative ^b |
| Mean efficacy 30% reduction in pemetrexed cost | pem/cis | 57% | 6.9 | 4 | 2,430.07€ | 10.14 | 11,215.06€ | 13,645.13€ | Dominant alternative^c |
| | gem/cis/bev | 42% | 6.7 | 6 | 5,838.28€ | 8.5 | 9,756.51€ | 15,594.79€ | – |
| | pac/carbo/bev | 53% | 6.2 | 6 | 12,813.78€ | 5.38 | 23,281.39€ | 36,095.17€ | Dominated alternative ^b |

^aIncremental cost-effectiveness ratio per additional month of Progression Free Survival
^bAn alternative is defined as dominated when there are options with higher efficacy and lower cost.
^cAn alternative is defined as dominant when it presents the highest efficacy at the lowest cost.

Sensitivity analysis in alternative scenarios

There was a robust outcome in the sensitivity analysis for all scenarios, considering the current drug acquisition costs; with an ICER of 9,720€ per additional PFS month for the cis/pem regimen, when a 20% increase in efficacy is considered for all treatments. However, with a 30% reduction in the price of pemetrexed, the cis/pem alternative would become the dominant alternative, because it presents the best health outcomes at a lower cost. The best incremental cost-efficacy ratio for the cis/pem treatment occurred when a 30% discount was assumed for pemetrexed, as well as a 20% increase in efficacy (ICER = -3,974€/additional PFS month).

The carb/pac/bev regimen was the dominated alternative in all scenarios studied (Table 3).

Discussion

The outcomes of our model show that, from the perspective of hospital management, the carb/pac/bev regimen is the dominated alternative in first line treatment for NSCLC, because there are current regimens with higher efficacy and lower cost; therefore, in our opinion, this option would be relegated only to patients who cannot tolerate cisplatin-based treatments; for example, those patients with underlying renal conditions. At the current acquisition cost for the drugs studied, the cis/ gemc/bev treatment is cheaper than the cis/pem treatment, with an incremental cost of between 8,217 and 19,303€ per additional PFS month. Typically, a therapy will be considered cost-effective if its ICER is below the predefined threshold of acceptability¹⁷. If no explicit thresholds of acceptability are available, a therapy can be considered cost-effective if its ICER is within the range of other therapies which healthcare managers have been willing to pay for¹⁶. In a study published in 2013 about the efficiency of oncologic treatments in Spain, Oyagüez *et al.* found that the ICER values per additional PFS month were within the range of 5,979.87 to 46,716€¹⁷ for first line therapies; therefore, according to these studies, the conclusion could be that the cis/pem treatment is a cost-effective strategy.

Besides what has been previously stated, the incorporation to the market of generic pemetrexed (Alimta®Eli Lilly Nederland B.V, date of authorization: September, 2004) can lead to a significant change in our current situation. With a 30% reduction in the current acquisition costs for pemetrexed, the cis/pem treatment would become the dominant alternative (the best health outcomes at a lower cost) for the 1st line treatment of NSCLC patients. These outcomes should be taken into account at the time of making decisions in order to optimize the resources available.

The interpretation of the outcomes of this analysis must be understood as an approach to the efficiency of oncologic regimens, and in any case it should be

considered alongside a series of limitations. The main limitation is that only the pharmacological cost of treatment regimens has been considered, though some therapies could be associated with additional costs for the health system, such as those derived of their administration, monitoring, or management of adverse events experienced by patients and caused by medication. The approach chosen for this analysis, considering the pharmacological cost only, intends to equalize the outcomes for the different regimens evaluated. Therefore, the outcomes of this pharmacoeconomic analysis should be confirmed through effectiveness records, comparing the use of healthcare resources for the therapeutic options evaluated, in the setting of daily clinical practice. Besides, we must not forget that bevacizumab presents a series of important limitations that are usually frequent in this type of patients, because it is contraindicated in haemoptysis cases, or when the tumour is adjacent to a major thoracic vessel. Meanwhile, according to the outcomes of this model, the conclusion that can be reached is that the cis/pem treatment is cost-effective, and that the launch of generic pemetrexed could turn it into the dominant 1st line treatment option for NSCLC patients.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Bibliography

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
2. D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v116-9.
3. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: lung and bronchus. National Cancer Institute; 2012. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> [accessed 01.10.12]
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neymar N, *et al.* Cancer statistics review, 1975-2011. Bethesda, MD; 2014.
5. Rapp E1, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, *et al.* Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 1988 Apr;6(4):633-41.
6. 2016 NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer.
7. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, *et al.* Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):247-55.
8. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, *et al.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, *et al.* Paclitaxel carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-50. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):318.
10. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. BOE de 27 de marzo de 2010;75. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/03/27/pdfs/BOE-A-2010-5030.pdf>
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Notas Informativas. Relación informativa de medicamentos afectados por las deducciones establecidas en el Real Decreto Ley 8/2010 de 20 de Mayo por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Listado de medicamentos afectados (Octubre 2012). Disponible en: URL: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm>
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Atlas de la Sanidad en España. Talla y peso medio según grupo de edad y sexo. Disponible en: <http://www.mssi.gov.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/atlas/atlasDatos.html>
13. Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, Webster LK. Dosificación de carboplatino: sesgo por sexos y estimaciones inexactas del porcentaje de filtración glomerular. *European Journal of Cancer* (Ed. Española) 2002;2:125-32.
14. Parsonage M, Neuburger H. Discounting and health benefits. *Health Econ.* 1992;1(1):71-6.
15. Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 198-205.
16. Foster TS, Miller JD, Boye ME, Blieden MB, Gidwani R, Russell MW. The economic burden of metastatic breast cancer: a systematic review of literature from developed countries. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(6):405-15.
17. Oyagüez I, Frías C, Seguí MÁ, Gómez-Barrera M, Casado MÁ, Queralt Gorgas M. Efficiency of oncologic treatments for solid tumours in Spain. *Farm Hosp.* 2013 May-Jun;37(3):240-59.

Aportación a la literatura científica

En este trabajo se ha evaluado la eficiencia de usar cisplatino/pemetrexed, cisplatino/gemcitabina/bevacizumab o carboplatino/paclitaxel/bevacizumab como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso desde la perspectiva de la gerencia hospitalaria. El interés de este trabajo radica en que, hasta donde conocemos, no se ha realizado ninguna evaluación farmacoeconómica que evalúe la eficiencia de usar los tres esquemas principales de tratamiento de primera línea en esta patología teniendo en cuenta además el impacto económica que podría suponer la

inminente comercialización de pemetrexed genérico. En momentos como los actuales de coyuntura económica, donde los recursos sanitarios son limitados, este tipo de estudios, se muestran como una herramienta mas a tener en cuenta a la hora de tomar decisiones, al complementar la información de eficacia y seguridad extraída de los ensayos clínicos.

Introducción

Tras el cáncer colorrectal y el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón es el más frecuente en España, con unos 27.000 nuevos casos/año (13% del total)¹ y de es-

tos, el 80-85% corresponden a cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)² diagnosticados en su mayoría en estadios avanzados de la enfermedad³, razón por la que se trata de uno de los procesos oncológicos con mayores tasas de mortalidad mundial (supervivencia media a los 5 años del 21,4%)⁴.

El tratamiento estándar del NSCLC son esquemas antineoplásicos basados en platino⁵, y en los últimos años a estos tratamientos se han incorporado nuevos agentes en la enfermedad metastásica, como el pemetrexed y el bevacizumab. También han sido descritos algunos esquemas, basados únicamente en dobletes de quimioterapia para la fase de inducción, y luego el mantenimiento con pemetrexed, pero hoy en día las guías clínicas recomiendan la incorporación del pemetrexed o bevacizumab desde la fase de inducción⁶. Ambos fármacos han mostrado mejorías en la esperanza de vida de estos pacientes cuando se utilizan en regímenes que se componen de una fase de inducción, constituidas de platinos junto con pemetrexed o bevacizumab, seguido de una fase de mantenimiento con alguno de estos dos fármacos. Estos esquemas fundamentalmente son: cisplatino/pemetrexed (Pem/Cis)⁷, cisplatino/gemcitabina/bevacizumab (Gem/Cis/Bev)⁸ y carboplatino/paclitaxel/bevacizumab (Pac/Carbo/Bev)⁹. La mejora en la eficacia que ha supuesto la incorporación de estos dos nuevos fármacos, también ha significado un aumento en el coste de los tratamientos⁹. Y el hecho de que los resultados de eficacia mostrados por los tres esquemas resulten similares, junto con la ausencia de ensayos comparativos entre ellos, implica que en la actualidad sea difícil conocer cual es el esquema más eficiente. Por tanto, resulta necesario, especialmente en momentos como los actuales de coyuntura económica, donde los recursos sanitarios son limitados, realizar un análisis de coste-eficacia que sirva

de herramienta para la toma de decisiones a la hora de optimizar los recursos disponibles.

De tal forma que el objetivo del presente trabajo consistirá en realizar un análisis económico para calcular el ratio coste-eficacia de los esquemas antineoplásicos de primera línea en el tratamiento del NSCLC, desde la perspectiva de la gerencia hospitalaria.

Material y métodos

Modelo farmacoeconómico

Se elaboró un modelo matemático de coste-eficacia basado en un árbol de decisiones de tres ramas, cada una de ellas correspondiente a los esquemas cis/pem, cis/gem/bev o carbo/pac/bev (Figura 1). Los valores probabilísticos de cada transición fueron obtenidos de los ensayos clínicos Fase III: PARAMOUNT⁷ (cis/pem); AVAIL⁸ (cis/gem/bev) y SAIL⁹ (carbo/pac/bev).

Estos esquemas de tratamiento se basan en una fase de inducción seguida de una fase de mantenimiento en monoterapia que se prolonga hasta progresión de la enfermedad (supervivencia libre de progresión (SLP)) o toxicidad intolerable.

- 4 ciclos Cis (75 mg/m²)/Pem (500 mg/m²) seguido de pemetrexed (500 mg/m²) en mantenimiento cada 3 semanas.
- 6 ciclos Gem (1250 mg/m²)/Cis (80 mg/m²)/ Bev (7,5 mg/kg) seguido de bevacizumab (7,5 mg/kg) en mantenimiento cada 3 semanas.
- 6 ciclos Pac (200 mg/m²)/Carbo (AUC = 6)/Bev (15 mg/kg) seguido de bevacizumab (15 mg/kg) en mantenimiento cada 3 semanas.

En la Tabla 1 se resumen las características principales de los ensayos PARAMOUNT, SAIL y AVAIL.

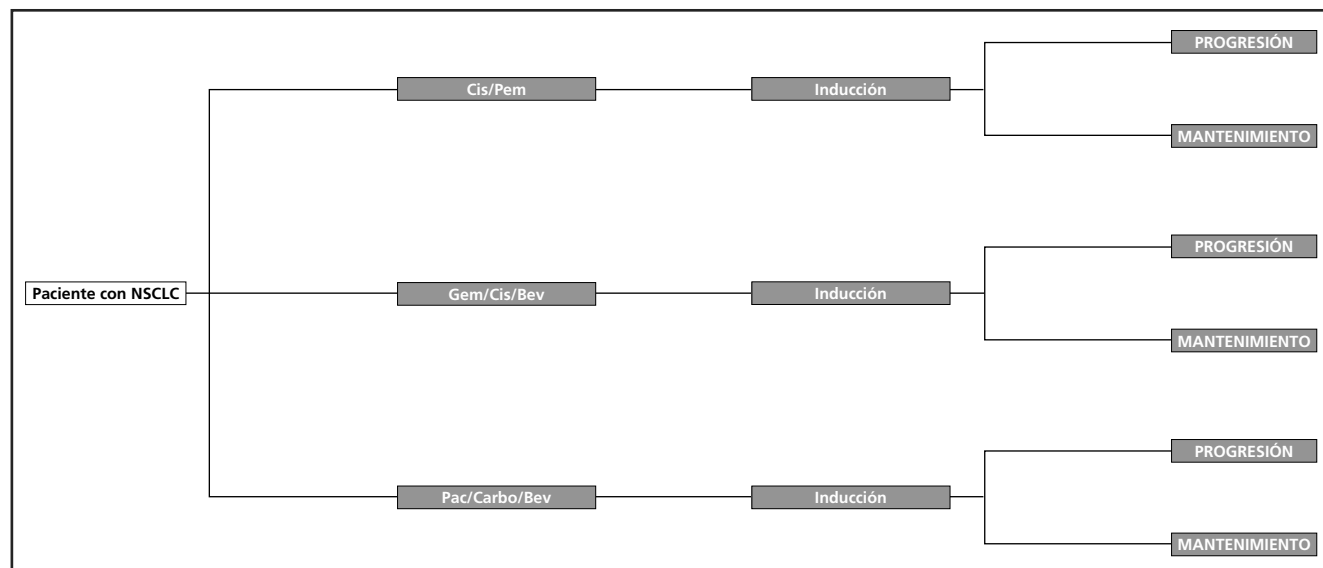


Figura 1. Árbol de decisión del tratamiento del NSCLC en 1ª línea.

Tabla 1. Resultados y características de los ensayos PARAMOUNT, AVAIL y SAIL^{6,7,8}

| Ensayo clínico | Brazo del estudio y características del mismo | % pacientes mantenimiento | SLP (meses) | 95% CI |
|----------------|---|---------------------------|-------------|-------------|
| Paramount | Inducción: 4 ciclos Cis 75 mg/m ² , Pem 500 mg/m ² Mantenimiento: Pem 500 mg/m ² cada 3 semanas | 57% | 6,9 | 3,2 - 4,6 |
| Avail | Inducción: 6 ciclos Cis 80 mg/m ² /Gem 1250 mg/m ² /bev 7,5 mg/m ² Mantenimiento: Bev 7,5 mg/kg m ² cada 3 semanas | 42% | 6,7 | 0,56 - 0,83 |
| Sail | Inducción: 6 ciclos Carb AUC=6, pac 200 mg/m ² , bev 15 mg/kg Mantenimiento: Beva 15 mg/kg cada 3 semanas | 53% | 6,2 | 0,57 - 0,77 |

El modelo económico fue validado por un panel de expertos, constituidos por oncólogos, con el objetivo de aclarar diferencias y/o contradicciones descritas en la literatura. Para el desarrollo del modelo se utilizó el aplicativo informático Microsoft Excel 2013®. Un diagrama esquemático del análisis de decisión se ilustra en la Figura 1.

Estimación de la eficacia y costes

Como variable de eficacia se utilizó la supervivencia libre de progresión (SLP) descrita en los ensayos clínicos de cada tratamiento. Dado que el estudio AVAIL, los pacientes que superaron la fase de inducción eran aleatorizados a recibir bevacizumab en mantenimiento, a dosis de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis de bevacizumab, para la estimación de los costes se utilizó la dosificación de 7,5 mg/kg.

El coste farmacológico se calculó en función del PVL de los medicamentos considerados, resultante de la aplicación de los márgenes comerciales establecidos sobre el PVP-IVA del Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, y con la correspondiente deducción del 7,5% sobre el PVL establecida por el RD 8/2010 y proporcionada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad con fecha Octubre-2012^{10,11} (Tabla 2).

Para el cálculo de la dosis, se consideraron las características antropométricas de un paciente estándar representativo de pacientes oncológicos españoles¹²: 70,15 kg de peso, una superficie corporal de 1,78 m², y una creatinina plasmática de 0,6 mg/dL. La administración de carboplatino, para obtener el área bajo la curva (ABC) deseada, viene determinada por la tasa de filtración glomerular (TFG). En el presente trabajo se utilizó la fórmula de Calvert para estimar los miligramos de carboplatino necesarios en cada administración¹³. El coste farmacológico total para cada esquema oncológico se estimó asumiendo un aprovechamiento máximo de los viales. Todos los costes incluidos en el análisis se expresaron en euros (€) del año 2015.

Horizonte temporal, perspectiva del análisis y tasa de descuento

El horizonte temporal considerado fue el tiempo hasta progresión de la primera línea de tratamiento, que correspondió aproximadamente a 1 año de modelización en base a los resultados obtenidos los ensayos clínicos. El estudio se efectuó desde la perspectiva de la gerencia hospitalaria considerando únicamente los costes directos de adquisición de los fármacos. Dada la limitada supervivencia de los pacientes (ninguno de los esquemas oncológicos supero el año de tratamiento), no fue oportuna la aplicación correctora de la tasa de descuento^{14,15}.

Caso base y análisis de sensibilidad

En el caso base del estudio, se consideraron los valores medios de los costes y de la eficacia.

Para comprobar la robustez de los resultados del escenario base y la consistencia de las estimaciones efectuadas, se realizaron varios análisis de sensibilidad determinísticos univariantes considerando los factores siguientes:

1. Mejora de la eficacia (SLP). Dado que en los ensayos clínicos no se especifica la SLP de los pacientes que superan la fase de inducción, esta se estimó mediante la siguiente fórmula:

$$SLP_{(\text{mantenimiento})} = \frac{SLP - (\% \text{pacientes no superan la fase de inducción} \times SLP \text{ fase inducción})}{\% \text{pacientes que pasan a la fase de mantenimiento}}$$

El modelo asume que la SLP de los pacientes que progresan durante la fase de inducción es igual a la duración de dicha fase. Esta suposición se basa en el hecho de que, en la práctica clínica, las pruebas de imagen para comprobar el estado de la enfermedad suelen realizarse finalizada la fase de inducción. Por tanto, la SLP estimada para los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad durante la fase de inducción fue la siguiente:

Tabla 2. Costes unitarios utilizados en el modelo farmacoeconómico del tratamiento del NSCLC en 1ª línea (€ de octubre de 2015)

| Presentación comercial | PVL por presentación (€ 2015) | Fuente |
|-------------------------------------|-------------------------------|---|
| Cisplatino E.F.G 50 mg/vial | 11,15 | |
| Bevacizumab 25 mg/ml vial 16 ml* | 1.177,42 | |
| Pemetrexed 500 mg/vial* | 1.110 | Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos |
| Carboplatino 450 mg/vial 45 ml | 68,76 | |
| Gemcitabina vial 1 g | 43,70 | |
| Paclitaxel E.F.G 6 mg/ml vial 50 mL | 443,58 | |

E.F.G Especialidad farmacéutica genérica

* deducción 7,5% sobre el PVL establecida por el RD 8/2010¹⁴

- 2,8 meses para el esquemas cis/pem (4 ciclos de inducción cada 3 semanas).
- 4,2 meses para el esquema pac/carbo/bev y cis/gem/bev (6 ciclos de inducción cada 3 semanas).

Se llevo a acabo un análisis de sensibilidad asumiendo una mejoría en el porcentaje de pacientes que superaban la fase de inducción del 20% para cada esquema (Tabla 3), lo que resultaría, aplicando la fórmula anterior en una SLP global para cada esquema de:

- cis/pem: 7,69 meses
- cis/gem/bev: 7,18 meses
- pac/carbo/bev: 6,58 meses

3. Modificación de los costes de adquisición de pemetrexed suponiendo una disminución del coste del 30% con la incorporación al mercado de genéricos.

Resultados

Resultado del caso base

El porcentaje de pacientes que pasaron a la fase de mantenimiento durante los ensayos clínicos fue: 57% en el caso del régimen cis/pem, 42% en el caso de los pacientes que recibieron gem/cis/bev y 53% en el esquema carbo/pac/bev. En base a nuestro modelo, el coste medio de tratamiento por paciente para los esquemas de tratamiento gem/cis/bev, cis/pem, y carb/pac/bev serían 15.594,74€, 19.442,01€ y 36.095,17€ respectivamente. El esquema car/pac/bev se trata de la alternativa dominada por tratarse de el esquema de tratamiento mas costoso y con peores resultados en salud. La diferencia de costes entre las estrategias cis/pem y cis/gem/bev es de 3.847,21€, con una razón coste-eficacia incremental (RCEI) por mes de SLP adicional de 19.303€ (Tabla 3).

Análisis de sensibilidad en escenarios alternativos

El resultado fue robusto en el análisis de sensibilidad en todos los escenarios considerando los costes de adquisición de los fármacos actuales. Con una RCEI por mes de SLP adicional de 9.720€ para el régimen cis/pem

cuando se considera un aumento de la eficacia del 20% para todos los tratamientos. Sin embargo, con una bajada del precio de pemetrexed del 30%, la alternativa cis/pem pasaría a convertirse en la alternativa dominante, por ser la que presenta mejores resultados en salud a un coste menor. La mejor razón coste-eficacia incremental para el tratamiento cis/pem se produjo cuando se considero un descuento del 30% para pemetrexed y un aumento de la eficacia del 20% (RCEI = -3.974€/mes de SLP adicional)

El esquema carb/pac/bev fue la alternativa dominada en todos los escenarios contemplados (Tabla 3).

Discusión

De los resultados de nuestro modelo, se deduce, que desde la perspectiva de la gerencia hospitalaria, el esquema carb/pac/bev es la alternativa dominada en el tratamiento de primera línea del NSCLC, al existir regímenes con una eficacia mayor y menor coste, por lo que esta opción quedaría relegada, a nuestro juicio, únicamente a los pacientes que no puedan tolerar los tratamientos que contengan cisplatino, como sucede, por ejemplo, en el caso de pacientes con nefropatías de base. Con el coste de adquisición actual de los fármacos analizados, el tratamiento cis/gem/bev es más económico que el régimen cis/pem, con una coste incremental de entre 8.217 – 19.303€ por mes de SLP adicional. Habitualmente una terapia se considera coste-efectiva si su RCEI es inferior al umbral de aceptabilidad definido¹⁷. En caso de no disponer de umbrales de aceptabilidad explícitos, una terapia puede considerarse coste-efectiva si su RCEI se encuentra en el rango de otras terapias para las que los gestores sanitarios han demostrado disponibilidad a pagar¹⁶. Oyagüez y colaboradores, en un estudio publicado en 2.013 sobre la eficiencia de los tratamientos oncológicos en España, encontraron que los valores de RCEI por mes de SLP adicional se incluyeron en el rango de 5.979,87 y 46.716€¹⁷ para las terapias de primera línea, por lo que, de acorde con estos estudios, podría concluirse que el tratamiento cis/pem es una estrategia coste-efectiva.

Tabla 3. Razón coste-eficacia incremental y análisis de sensibilidad del análisis de coste-eficacia (€ de octubre de 2015) del tratamiento del NSCLC en 1ª línea.

| Análisis | Tratamiento | % pacientes mantenimiento | SLP (meses) | Ciclos inducción | | Coste inducción | Ciclos mantenimiento | | Coste mantenimiento | Coste tratamiento | RCEI/mes SLP adicional ^a |
|---|---------------|---------------------------|-------------|------------------|-----------|-----------------|----------------------|---------------|---------------------|-------------------|--|
| | | | | inducción | inducción | | mantenimiento | mantenimiento | | | |
| Caso base | pem/cis | 57% | 6,9 | 4 | 4 | 3.449,58€ | 10,14 | 15.992,43€ | 19.442,01€ | 19.442,01€ | 19.303,67€ |
| | gem/cis/bev | 42% | 6,7 | 6 | 6 | 5.838,28€ | 8,5 | 9.756,51€ | 15.594,79€ | 15.594,79€ | - |
| | pac/carbo/bev | 53% | 6,2 | 6 | 6 | 12.813,78€ | 5,38 | 23.281,39€ | 36.095,17€ | 36.095,17€ | Alternativa dominada ^b |
| Análisis de sensibilidad determinísticos | | | | | | | | | | | |
| Aumento de la Eficacia | pem/cis | 68% | 7,69 | 4 | 4 | 2.567,13€ | 10,14 | 19.078,69€ | 21.645,82€ | 21.645,82€ | 9.719,81€ |
| 20% costes actuales | gem/cis/bev | 50% | 7,18 | 6 | 6 | 5.033,00€ | 8,5 | 11.614,89€ | 16.647,89€ | 16.647,89€ | - |
| | pac/carbo/bev | 63% | 6,58 | 6 | 6 | 9.814,81€ | 5,38 | 28.113,38€ | 37.928,19€ | 37.928,19€ | Alternativa dominada ^b |
| Aumento de la Eficacia | pem/cis | 68% | 7,69 | 4 | 4 | 1.299,80€ | 10,14 | 13.379,37€ | 15.187,80€ | 15.187,80€ | Alternativa dominante^c |
| 20%. Reducción coste | gem/cis/bev | 50% | 7,18 | 6 | 6 | 5.033,00€ | 8,5 | 11.614,89€ | 16.647,89€ | 16.647,89€ | - |
| pemetrexed 30% | pac/carbo/bev | 63% | 6,58 | 6 | 6 | 9.814,81€ | 5,38 | 28.113,38€ | 37.928,19€ | 37.928,19€ | Alternativa dominada ^b |
| Eficacia media | pem/cis | 57% | 6,9 | 4 | 4 | 2.430,07€ | 10,14 | 11.215,06€ | 13.645,13€ | 13.645,13€ | Alternativa dominante^c |
| Reducción coste | gem/cis/bev | 42% | 6,7 | 6 | 6 | 5.838,28€ | 8,5 | 9.756,51€ | 15.594,79€ | 15.594,79€ | - |
| pemetrexed 30% | pac/carbo/bev | 53% | 6,2 | 6 | 6 | 12.813,78€ | 5,38 | 23.281,39€ | 36.095,17€ | 36.095,17€ | Alternativa dominada ^b |

^aRazón coste/eficacia incremental por mes de supervivencia libre de progresión adicional

^bUna alternativa se dice que es dominada cuando existen opciones con mayor eficacia y menor coste

^cUna alternativa se dice que es dominante cuando es la que presenta mayor eficacia a menor coste

Además de lo citado con anterioridad, la incorporación al mercado de medicamentos genéricos de pemetrexed (Alimta® Eli Lilly Nederland B.V, fecha autorización septiembre 2004) puede cambiar considerablemente la situación actual. Con una rebaja de los costes de adquisición actuales de pemetrexed del 30%, el tratamiento cis/pem se convertiría en la alternativa dominante (mejores resultados en salud a menor coste) en el tratamiento de 1ª línea de los pacientes con NSCLC. Estos resultados deberían ser tenidos en cuenta a la hora de la toma de decisiones para optimizar los recursos disponibles.

La interpretación de los resultados del presente análisis, debe entenderse como una aproximación a la eficiencia de los esquemas oncológicos y en cualquier caso debe ir acompañada de la consideración de una serie de limitaciones. La principal limitación debe entenderse derivada de la consideración únicamente del coste farmacológico de los esquemas oncológicos, aunque algunas terapias podrían asociarse con costes adicionales para el sistema sanitario como los derivados de su administración, monitorización o manejo de acontecimientos adversos sufridos por el paciente a consecuencia de la medicación. La aproximación elegida para el análisis, considerando solo el coste farmacológico, pretende igualar los resultados de los diferentes esquemas evaluados. Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían por tanto, confirmarse mediante registros de efectividad, en los que se comparase la utilización de recursos sanitarios de las opciones terapéuticas evaluadas en condiciones de práctica clínica habitual. Además, no hay que olvidar que el bevacizumab presenta una serie de limitaciones importantes que suelen ser frecuentes en este tipo de pacientes, ya que está contraindicado en situaciones de hemoptisis o bien si el tumor se encuentra adherido a un gran vaso torácico. Mientras tanto, de acuerdo con los resultados del modelo, puede concluirse que, el tratamiento cis/pem es un tratamiento coste-efectivo y la incorporación al mercado de genéricos de pemetrexed podría convertirla en la alternativa dominante en el tratamiento de 1ª línea de pacientes con NSCLC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
2. D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl. 5):v116-9.
3. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: lung and bronchus. National Cancer Institute; 2012. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> [accessed 01.10.12]
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neymar N, et al. Cancer statistics review, 1975-2011. Bethesda, MD; 2014.

5. Rapp E1, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DJ, *et al.* Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-report of a Canadian multi-center randomized trial. *J Clin Oncol.* 1988 Apr;6(4):633-41.
6. 2016 NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer.
7. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, *et al.* Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):247-55.
8. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, *et al.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, *et al.* Paclitaxel carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-50. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):318.
10. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. BOE de 27 de marzo de 2010;75. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/03/27/pdfs/BOE-A-2010-5030.pdf>
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Notas Informativas. Relación informativa de medicamentos afectados por las deducciones establecidas en el Real Decreto Ley 8/2010 de 20 de Mayo por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Listado de medicamentos afectados (Octubre 2012). Disponible en: URL: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm>
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Atlas de la Sanidad en España. Talla y peso medio según grupo de edad y sexo. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/atlas/atlasDatos.html>
13. Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, Webster LK. Dosificación de carboplatino: sesgo por sexos y estimaciones inexactas del porcentaje de filtración glomerular. *European Journal of Cancer (Ed. Española)* 2002;2:125-32.
14. Parsonage M, Neuburger H. Discounting and health benefits. *Health Econ.* 1992;1(1):71-6.
15. Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 198-205.
16. Foster TS, Miller JD, Boye ME, Blieden MB, Gidwani R, Russell MW. The economic burden of metastatic breast cancer: a systematic review of literature from developed countries. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(6):405-15.
17. Oyagüez I, Frías C, Seguí MÁ, Gómez-Barrera M, Casado MÁ, Queralt Gorgas M. Efficiency of oncologic treatments for solid tumours in Spain. *Farm Hosp.* 2013 May-Jun;37(3):240-59.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Cuéllar Monreal MJ, Reig Aguado J, Font Noguera I, Poveda Andrés JL. Reduction in alert fatigue in an assisted electronic prescribing system, through the Lean Six Sigma methodology. Farm Hosp. 2017;41(1):14-30.

• Cuéllar Monreal MJ, Reig Aguado J, Font Noguera I, Poveda Andrés JL. Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma. Farm Hosp. 2017;41(1):14-30.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Reduction in alert fatigue in an assisted electronic prescribing system, through the Lean Six Sigma methodology

Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma

M.^a Jesús Cuéllar Monreal, Jorge Reig Aguado, Isabel Font Noguera and José Luis Poveda Andrés

Pharmacy Department. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Spain.

Abstract

Objective: To reduce the alert fatigue in our Assisted Electronic Prescribing System (AEPS), through the Lean Six Sigma (LSS) methodology.

Method: An observational (transversal) and retrospective study, in a general hospital with 850 beds and AEPS. The LSS methodology was followed in order to evaluate the alert fatigue situation in the AEPS system, to implement improvements, and to assess outcomes. The alerts generated during two trimesters studied (before and after the intervention) were analyzed.

In order to measure the qualitative indicators, the most frequent alert types were analyzed, as well as the molecules responsible for over 50% of each type of alert. The action by the prescriber was analyzed in a sample of 496 prescriptions that generated such alerts. For each type of alert and molecule, there was a prioritization of the improvements to be implemented according to the alert generated and its quality. A second survey evaluated the pharmacist action for the alerts most highly valued by physicians.

Results: The problem, the objective, the work team and the project schedule were defined. A survey was designed in order to understand the opinion of the client about the alert system in the program. Based on the surveys collected (n = 136), the critical characteristics and the quanti/qualitative indicators were defined.

Sixty (60) fields in the alert system were modified, corresponding to 32 molecules, and this led to a 28% reduction in the total number of alerts. Regarding quality indicators, false po-

Resumen

Objetivo: Reducir la fatiga por alertas en nuestro sistema de prescripción electrónica asistida (PEA), mediante la metodología Lean Six Sigma (LSS).

Método: Estudio observacional (transversal) y retrospectivo en un hospital general con 850 camas de hospitalización con PEA. Se siguió la metodología LSS para evaluar la situación de fatiga por alertas del sistema de PEA, implementar mejoras y evaluar resultados. Se analizaron las alertas generadas durante dos trimestres de estudio (pre y post-intervención).

Para medir los indicadores cualitativos se recurrió al análisis de los tipos de alerta más frecuentes y de los principios activos responsables de más del 50% de cada tipo de alerta. Se analizó la actuación del prescriptor en una muestra de 496 prescripciones que generaron estas alertas. Para cada tipo de alerta y principio activo se priorizaron las mejoras a implementar de acuerdo con la alerta generada y la calidad de la misma. La actuación farmacéutica ante las alertas más valoradas por los médicos se evaluó mediante una segunda encuesta.

Resultados: Se definió el problema, el objetivo, el grupo de trabajo y el cronograma del proyecto. Se diseñó una encuesta para conocer la opinión del cliente sobre el sistema de alertas del programa. A partir de las encuestas recogidas (n = 136) se definieron las características críticas y los indicadores cuanti/cualitativos.

Se modificaron 60 campos del sistema de alertas, correspondientes a 32 principios activos, reduciéndose la cantidad total de alertas en un 28%. En cuanto a los indicadores de calidad,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cuellar_mje@gva.es (M.^a Jesús Cuéllar Monreal).

Recibido el 16 de diciembre de 2015; aceptado el 29 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10434



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

sitive results were reduced by 25% ($p < 0.05$), 100% of those alerts ignored with justification were sustained, and there were no significant differences in user adherence to the system. The project improvements and outcomes were reviewed by the work team.

Conclusions: LSS methodology has demonstrated being a valid tool for the quantitative and qualitative improvement of the alert system in an Assisted Electronic Prescription Program, thus reducing alert fatigue.

KEYWORDS

Electronic prescription; Clinical decision support systems; Medication alert system; Alert fatigue; Lean Six Sigma; Quality improvement

Farm Hosp. 2017;41(1):14-30

Contribution to scientific literature

The objective of this original article was to reduce fatigue alert in our Assisted Electronic Prescription System, through the optimization in the number and quality of alerts, and the standardization of the pharmacist action when faced with the different types of alerts.

The fatigue alert we have detected in our daily practice is something frequent in Assisted Electronic Prescription (AEP) alert systems. It has been confirmed that many deficiencies are still identified, in spite of the wide experience and the literature available about the implementation of these systems. Moreover, there is a limited number of studies about their efficacy in terms of the relevance and quality of the information offered, as well as about the response of users to this information, and all this can compromise the efficacy and safety of the system.

We believe that the reason for both the originality and the relevance of these outcomes is the methodology followed, Lean Six Sigma, which presents the characteristic of being supported by a work team, that is to say, it requires consensus by users; and most of all, improvements are introduced according to the "Client Voice" or user opinion. Regarding this, we consider that there was a enough level of participation (approximately 10% of hospital physicians).

This evaluation of the alert system by a high number of users, together with the analysis of the quality of the most frequent types of alert and the improvements implemented, will gradually generate valuable information about the real utility of alert systems in AEP programs.

Introduction

Assisted Electronic Prescription Systems (AEPS) represent, in the setting of safety improvement for patients, an important support tool for making clinical decisions at the time of prescription¹.

These systems have had a significant development in recent years; therefore, besides a wide range of clinical information, the majority of them include a potent sys-

se redujeron los falsos positivos en un 25 % ($p < 0,05$), se mantuvo el 100 % de alertas ignoradas de forma justificada, y no hubo diferencias significativas en la adherencia de los usuarios al sistema. Las mejoras y los resultados del proyecto fueron revisados por el grupo de trabajo.

Conclusiones: La metodología LSS ha demostrado ser una herramienta válida para la mejora cuantitativa y cualitativa del sistema de alertas de un programa de prescripción electrónica asistida, reduciendo así el fenómeno de la fatiga por alertas.

PALABRAS CLAVE

Prescripción electrónica; Sistemas de soporte a la decisión clínica; Sistema de alertas por medicación; Fatiga por alertas; Lean Six Sigma; Mejora de calidad

Farm Hosp. 2017;41(1):14-30

tem of safety alerts. However, there are few studies on their efficacy, and their clinical benefits for patients have not always been demonstrated^{2,3,4,5}.

It has been described that the alerts generated by an AEP system are ignored in up to 49-96% of cases³. This shows a problem in user adherence to recommendations; one of the main causes for this is the high number of alerts generated (between 34 and 90% of prescriptions); moreover, these are not always relevant, specific, and easy to manage. All this will lead to the development of "fatigue"⁶.

Peterson and Bates⁷ describe "alert fatigue" as "the state of mind resulting from receiving too many alerts, which are time-consuming and require too much mental energy, and that can be the cause for some clinically relevant alerts to go unnoticed among other non-relevant alerts". That is to say, there is a desensitization of the user, who ignores the alerts that are not important as well as those that are important, thus compromising the objective of these alerts, which is patient safety.

Our AEP system features various information and safety levels. Firstly, it provides basic information that will make prescription easier. Secondly, it conducts a basic check of the prescription, according to a knowledge base of reference (defined regimens, maximum dosing, maximum number of treatment days, interactions, contraindications and duplications). And finally, it includes an advance check that integrates relevant patient data, such as history of allergies and certain clinical conditions, even decision algorithms, such as the renal impairment module for dose adjustment in those medications that require it, and dosing based on body weight and/or age for paediatric patients. All this will generate alerts that appear interactively and/or as a report at the end of the prescription (this option can be set up by each user based on their preferences and experience). But the prescription is never blocked, and there is no obligation to justify the decision to ignore the alert; and therefore, there is no feedback that would be required for updating the system¹.

Despite this, and the fact that there has been a selection of clinically significant alerts, and these have been customized according to the clinical situation of the patient and adverse event severity, the presence of alert fatigue has been detected in our daily practice. Therefore, it is necessary to improve the efficiency of the alert system, reducing the workload but without any negative impact on patient safety.

These improvements require consensus by users and clinical committee; they must be introduced cautiously and their results must be assessed. Therefore, this project has been developed following the Lean Six Sigma (LSS) methodology; its use is not widespread in the healthcare setting, but it has already provided some successful experiences⁸. Indeed, this is a scientific methodology for continuous quality improvement, supported by a work team, and understanding client needs. The key idea is to apply Lean tools to eliminate any unnecessary stages without any value (waste), and reduce the cycle times (efficiency), as well as the Six Sigma Techniques in order to reduce variability and deficiencies (effectiveness and safety)⁹.

The objective of the present article is to optimize the number and quality of alerts in our AEP program, to standardize the action by pharmacists when faced with different types of alerts, and to increase user satisfaction.

METHODS

Ethical aspects

The project was authorized by the Head of Department ("Champion", according to the LSS methodology). Electronic records did not include any identification data for patients or healthcare professionals.

Design

An observational, transversal and retrospective study. Improvements were implemented and outcomes were assessed by deploying the stages of the DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control)⁹ cycle of the LSS methodology.

Setting

A general hospital of reference with 1,000 beds, 850 of them with AEP, with over 1,000 licences for prescribing physicians, and 1,450 pharmaceutical products available in the system for prescription.

Population and sample

The study included the alerts generated during two trimesters (before and after the intervention), obtained from the AEP system. For the qualitative analysis of the project, 496 prescriptions in total were reviewed.

Schedule of the DMAIC cycle

The LSS project was conducted between May, 2014 and May, 2015. It was structured on the DMAIC cycle stages.

In the *Define Stage* (May-June, 2014), the problem, objective, work team and project schedule were defined. The *Work Team* was formed by five users of the AEP system (4 pharmacists and 1 physician), an external observer physician, a pharmacist for methodological support, and the pharmacist managing the AEP system database, as group liaison.

According to the LSS methodology, the first step is learning the "*Client Voice*" about the alert system in the program. For this aim, a survey was designed with six questions about the quantity and quality of alerts, as well as their attitude towards them; this survey was distributed to all physician and pharmacist users (specialists and residents). The survey was completely anonymous, although it included data about the clinical department and the professional category.

Based on the analysis of Client Voice, the "critical characteristics" of the project were determined (LSS methodology), and those quantitative and qualitative indicators to be measured were defined (Table 1).

In the "*Measure, Analyze*" Stages (July-September, 2014), those alerts generated during the first trimester of 2014 were quantified, as well as the number of hospitalized patients and the number of lines of prescription modified during this period.

In order to measure the qualitative indicators, the most frequent types of alert were analyzed, as well as the molecules responsible for over 50% of each type of alert. A sample of the prescriptions generating these alerts was analyzed, from the perspective of alert relevance (whether adequate or not), and of the clinical action taken for these alerts (acceptance or not) (Figure 1).

The pharmacist action for the alerts most valued by physicians was assessed through a second survey.

In the "*Improve*" Stage (October-December 2014), it was considered to eliminate and modify those alerts that were no valuable, according to the predefined criteria for a good alert system^{3,6,10}. For this aim, the improvements to be implemented were prioritized, and the work team reached a consensus. The initial objective established was the reduction by half of the alert load.

With the aim to reduce the variability in pharmacist action for different types of alert, a series of recommendations were made to the Pharmacy Team.

In the "*Control*" Stage (January-May, 2015), the indicators were re-assessed, based on data extracted from the AEP system for the first trimester in 2015, once the improvements had been implemented.

There was an estimation of the benefit in the reduction of the number of alerts, based on the assumption that the time required to read an alert is 1.7 seconds.

Table 1. Critical characteristics derived from Client Voice and quantitative and qualitative indicators

| Critical Characteristics | | Indicator | Criterion | Measure |
|---------------------------------|---|--|--|---------|
| QUANTITATIVE INDICATORS | Number of alerts | Alerts per patient and per hospital admission | Number of individual alerts that appear per patient and per hospital admission | Ratio |
| | | Alerts per each line modified | Number of alerts that appear per each line of medication prescribed / modified | Ratio |
| QUALITATIVE INDICATORS | Reading the alerts | Lack of adherence | % of alerts ignored from those adequate | Ratio |
| | Following the alert recommendations | Alerts ignored with justification | % of inadequate alerts ignored from those inadequate | Ratio |
| | Consequences of not following recommendations | False positive results. Specificity. | % of inadequate alerts from the total number of alerts | Ratio |
| Positive predictive value (PPV) | | % of adequate alerts from the total number of alerts | Ratio | |

Statistical Analysis

The two-proportion z-test was used for the statistical analysis of the outcomes. The predetermined level of significance was 5%. The analysis was conducted with the statistical analysis G-Stat 2.0 program.

Results

Survey (Client Voice)

In total, 136 surveys were collected from 24 clinical departments, both medical and surgical. A 69% of the participants were specialists, and 31% were residents. The results of the survey are shown in Table 2.

These results were translated into the critical characteristics of the project, and an indicator was defined for each one, with its criterion and measurement (Table 1).

Initial situation

During the first trimester in 2014, there were 47,994 different alerts; their rate of distribution by type of alert is shown in figure 2.

The results of the quantitative indicators appear in Table 3.

For estimating the quality indicators, there was a selection of 71 out of 971 molecules (7.3%), responsible for over half of the alerts generated for each type of alert (58%). After the assessment of each type of alert, these could be classified into two groups:

- Alerts caused by software limitations: therapeutic duplication, dispensing conditions, and allergies.
- Alerts that represented a problem in the quality of the alert or the action by the user, such as those for renal impairment, geriatrics, maximum doses, or interactions. For their analysis, 269 prescriptions were reviewed, and the predefined quality indicators were estimated (Table 4).

Table 5 shows the results of the survey on pharmacist action for those alerts valued as the most relevant by physicians; this survey was distributed among 19 Pharmacists (5 residents, 14 specialists).

Improvement Actions

A potential improvement was suggested for each type of alert and molecule, according to the alert generated and its quality. The improvements to be implemented were prioritized according to their feasibility and efficiency, there was a risk evaluation, and consensus

| | | | |
|---------------------------------------|---------|------------------------------------|--------|
| T = Total No. of alerts | | Accepted | |
| | | Yes (C) | No (D) |
| Relevant | Yes (A) | Successful alerts (E) | (F) |
| | No (B) | Potential negative consequence (G) | (H) |
| Lack of adherence F/A | | | |
| False positive results B/T | | | |
| Ignored with justification H/B | | | |
| True positive results A/T | | | |
| Ability E/T | | | |

Figure 1. Alert Classification and Definition of Quality Indicators.

Table 2. Results of the survey (Client Voice) on the alert system (n = 136)

| | | |
|----------|--|--|
| A | When prescription alerts appear in the AEP program, do you read them? If yes, to which alerts do you pay more attention? (1 = not much, and 10 = very much) | Yes = 93% Allergies, (\bar{X} = 9.6 ± 1.0) Contraindications (\bar{X} = 8.7 ± 1.8) Renal impairment (\bar{X} = 8.1 ± 2.0) Interactions (\bar{X} = 8.0 ± 1.9) Duplication (\bar{X} = 7.9 ± 2.6) Maximum doses (\bar{X} = 7.4 ± 2.5) |
| B | Do you follow the alert recommendations? | Never = 0% Rarely = 7% Sometimes = 63% Always = 30% |
| C | Have you detected any consequence by not following the recommendations? For which type of alert? | Yes = 6% Dosing (n = 2), Renal imp. (n = 2), Allergies (n = 2), Interactions (n = 1), Days of treatment (n = 1) |
| D | For which type of alert would you like the line of treatment associated to be blocked? | Allergy: 89% Interactions: 10% Maximum doses: 10%, Contraindications: 4% Renal impairment: 4%. |
| E | What is your opinion about the alerts currently appearing in the AEP program? Relevance (are these alerts the ones that should appear?) Alert recommendation (is the text with the suggested recommendations adequate?) Number (how adequate is the number of alerts that appear?) (Where 1 = "not enough", 2 = "adequate", and 3 = "excessive".) | Yes = 84 % Yes = 86 % \bar{X} = 2.3 ± 0.5 |
| F | Are you aware that you can change the personal setup of the alerts so that only those that you are more interested in will appear? | Yes (physicians) = 4 % |

\bar{X} = arithmetic mean standard deviation

was reached in the work team about the measures to be taken. Sixty (60) fields were modified in the alert systems, corresponding to 32 molecules (Table 6).

In order to reduce the variability of Pharmacist action when faced with an alert, the work team agreed by consensus on a series of recommendations, which were distributed among Pharmacists (Table 6).

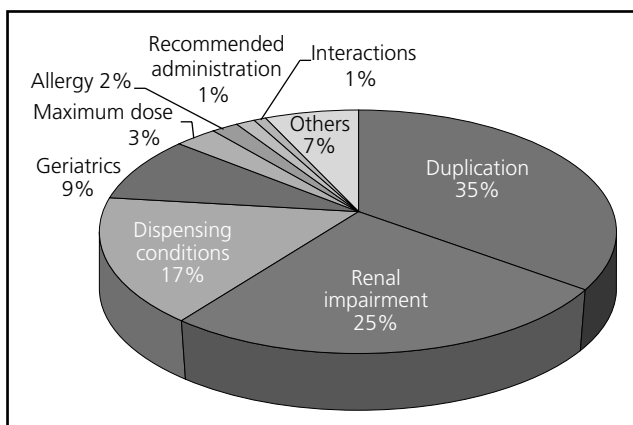


Figure 2. Percentage distribution of the type of alerts at the initial situation.

Final situation

After implementing the improvement actions, there was a re-evaluation of the quantity and quality indicators related to the three months after said implementation. The results of this second evaluation, in comparison with the initial values, are shown in Tables 3 and 4. An important reduction in quantity indicators can be observed, although it is inferior to the 50% initially predefined.

Regarding quality indicators, false positive results were reduced by 25% (difference in proportions = 0.25, CI 95% = 0.163-0.337, $p < 0.05$), and the number of inadequate alerts was reduced; because none of the alerts left (due to limitations in the program) were accepted by the user, the 100% of alerts ignored with justification was sustained, and there were no significant differences either in terms of user adherence to the system.

Economic impact

The estimated benefit consists mainly in saving time that can be used for other tasks. The 28% reduction (13,313) in the number of alerts generated allows to estimate that 4.3 hours per month are saved in prescription and validation

Table 3. *Quantitative Indicators*

| | Initial situation (n) | Final situation (n) | Difference | Impact on proportion | Initial objective |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------|----------------------|-------------------|
| VARIABLES | | | | | |
| Total number of alerts | 47,994 | 34,682 | -13,312 | -28% | - |
| Total number of views | 305,998 | 204,432 | -101,566 | -33% | - |
| Number of views/alert | 6.4 | 5.9 | -0.4 | | - |
| Number of patients hospitalized | 17,961 | 18,853 | | | - |
| Number of lines modified | 172,307 | 177,058 | | | - |
| INDICATORS | | | | | |
| Number of alerts/patient/admission | 2.7 | 1.8 | -0.9 | -33% | - 50% |
| Number of alerts / line modified | 0.3 | 0.2 | -0.1 | -33% | - 50% |

Table 4. *Quality Indicators*

| Type of alert | Number (n) | | False positive results (%) | | Ignored with justification (%) | | Lack of adherence (%) | |
|------------------|------------|------------|----------------------------|--------------|--------------------------------|---------------|-----------------------|--------------|
| | Initial | Final | Initial | Final | Initial | Final | Initial | Final |
| Renal impairment | 128 | 106 | 70 | 61 | 100 | 100 | 59 | 57 |
| Geriatrics | 50 | 19 | 97 | 79 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Max. dose/day | 27 | 25 | 33 | 0 | 100 | --- | 88 | 100 |
| Max. dose/take | 30 | 23 | 50 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Interactions | 34 | 54 | 0 | 0 | --- | --- | 33 | 63 |
| TOTAL | 269 | 227 | 60.2* | 35.1* | 100.0* | 100.0* | 70.8* | 71.1* |

*Values weighted per sample size (n)

time. If we also consider that each alert is visualized for a mean of 6 times throughout patient's treatment follow-up, and that each time it is read again, this saving could reach 25.8 hours per month.

End of the project

The improvements and project results were reviewed and discussed by the work team, and then communicated to healthcare professionals through the hospital intranet by computer graphics (Figure 3).

Discussion

The ideal AEP system would provide information to the user that is perceived as very useful, and achieve the adequate balance between the number of alters and the guarantee of patient safety. Our alert system already features the essential alert categories described in literature, and those characteristics defining a good alert system, such as specificity, sensitivity, clear and justified information, stating severity and the action required, and no interruption of the work flow (only the most important alerts appear in an interactive format).¹¹ However, there is room for improvement. And this article is an approach to real practice, based on user opinion about the alert system, in terms of

quantity and quality, in order to suggest measures to reduce alert fatigue.

According to the survey, the majority of prescribers (93%) claim that they read the alerts, but only 30% declare that they always follow their recommendations, which shows system alert fatigue. Prescribing physicians become sceptic regarding the validity of the system, trusting their own knowledge or assumptions, and/or underestimating the potential adverse effects of medications¹⁰. In fact, very few users (6%) acknowledge that they have detected some negative consequence by not following the recommendations. This coincides with the results of previous studies, where adverse effects have been detected only for 2.3 to 6% of those alerts ignored³.

Regarding the total number of alerts, even though it was not considered excessive by users, it has been reduced by 28%. Therefore, from visualizing an alert for each 3.6 lines modified, there is now an alert per each 5.1 lines modified. And all this without any negative impact on patient safety, because there is still a 100% proportion of alerts ignored with justification, and only those alerts ignored without justification represent a threat from the point of view of safety.

The most valued alert is that regarding drug allergies; and practically all participants (89%) answers that they would like the line of treatment to be blocked when this type of alert appears. In our case, even though there is

Table 5. Survey on Pharmacist action for the alerts most valued by physicians (n = 19)

| A ALLERGIES | ACTION | If the prescribing physician IS NOT AVAILABLE |
|---|--|---|
| When there is a new hospital admission, do you always check and enter any allergies in the AEP program? | Yes = 84% | |
| And lack of tolerance? | Yes = 36.8% | |
| Do you consider that all allergies are equally important? | Yes = 47.4% | Validate treatment = 47% |
| Which is your action? | Do nothing = 11% Call physician = 89% | Don't validate treatment = 53% |
| B RENAL IMPAIRMENT | | |
| Do you always enter any altered creatinine levels in the AEP program? | Yes = 36.8% | Validate treatment = 47% |
| When there is a renal impairment alert, which is your action? | Do nothing = 26% Send a message = 63% Call physician = 11% | Don't validate treatment = 21% No answer = 32% |
| C MAXIMUM DOSE | | |
| When there is a maximum dose alert, which is your action? | I will confirm with bibliography, and call or send a message: 100% | Validate treatment = 26% Don't validate treatment = 63% No answer = 11% |
| E INTERACTIONS | | |
| Do you consider that all interactions are equally important? | Yes = 5.3 % | Validate treatment = 53% Don't validate treatment = 37% No answer = 10% |
| Which is your action? | Do nothing = 0% Send a message = 68% Call physician = 32% | |

high sensitivity, it only generates 2% of the total number of alerts, but still presents false positive results, mainly due to an incorrect record of the history of patient allergies (real allergy vs. lack of tolerance) and/or when the alert is based upon potential cross-sensitivities^{12,13}. The improvement consisted in standardizing pharmacist action at the level of allergy coding and intervention to be conducted.

The renal impairment alert is the third most valued alert, and responsible for 25% of those alerts recorded. The information available has been reviewed and updated, in order to improve its perceived utility.

Four molecules were practically responsible for geriatric alerts, mainly regarding a gradual increase in dose and monitoring in geriatric patients when, in the majority of cases, these medications were already part of their chronic treatment; therefore, it was decided to eliminate these recommendations.

Regarding maximum doses, low adherence has been detected, which can only be corrected through pharmacist intervention.

In terms of interactions, it is known that the sensitivity and specificity of interaction alerts have a high impact on the quality and number of alerts presented. It is recommended to include only those which are clinically relevant and require some action¹⁴. The module of interactions has been reviewed and updated, and pharmacist action

has been improved. Algorithms must still be introduced that combine the prescription of one or more drugs with lab test data and their adequate range; this would increase the specificity of these alerts, because one of the most frequent reasons to ignore them is the intent to monitor the patient^{13,15,16}. The incorporation of these highly specific algorithms would also allow to alert about other contraindications in general, which is information highly valued by physicians, according to this survey.

All this has achieved a 25% reduction in false positive results; that is to say, there has been an increase in the utility of the alert systems (PPV). But alert fatigue is a complex situation, associated with a human component which determines that the user will read the alert and value its level of utility at the time of making a clinical decision. Therefore, the real impact of reducing the volume of alerts is still to be determined^{16,17}. And even though the number of alerts has been reduced, no improvement has been achieved regarding the level of adherence by the user, who continues eliminating them instinctively. In order to improve this adherence, it will probably be necessary to inform users about these improvements; and this has been done by publishing computer graphics in the hospital intranet, and allowing for a period of adaptation.

Regarding the personal alert setup (question F), very few medical users remember that they can change their

Table 6. Improvement actions for the alert system

Alert Optimization

Therapeutic Duplication: Software modifications were requested from the manufacturer, to prevent two lines of the same molecule to be detected as duplication, when these are necessary for dose adjustment, or within the same therapeutic protocol, when the dosing is different.

Dispensing Conditions: Two alerts were eliminated because they were obsolete and ineffective. A modification of the setup by default of the medical user profile has been requested, so that it will only view certain alerts.

Renal impairment: The recommendations for dosing modification were updated for 12 molecules, based on the level of renal impairment, according to current recommendations^{19,20}.

Geriatrics: Geriatric recommendations for 4 molecules were adapted to the Beers Criteria²¹.

Maximum dose/day and Maximum dose/take: These data were modified for 5 molecules, according to way of administration and therapeutic protocols.

Interactions: Nine medication interactions were adapted, by eliminating some and adding others, according to current evidence^{16,22}.

Standardization of Pharmacist Actions for Alerts

Allergy to a medication:

- Ensure that the patient allergy is adequately entered into the system; only allergies must be entered, and not any lack of tolerance.
- Never assume that an allergy is not important. All allergies should be checked.
- The prescription must not be validated until confirming whether the allergy is real or not.

Renal impairment: No immediate action required; the prescription can be validated by sending a message with the adequate recommendation. This will be solved within 24 hours.

Maximum dose: This will be confirmed by bibliographic sources and with the physician responsible for the patient.

Drug Interaction: Confirm if any clinical parameter is being monitored that will determine interaction control.

profile (after their initial training). Even though this is one of the factors most frequently mentioned in literature as an example of how to optimize the alert systems, in the study by Jung *et al.* it appears as the aspect least valued by physicians¹⁸. And according to the opinion of

users in our centre, this is not an option that they consider essential for the improvement of the system.

One step further in order to improve process efficiency has consisted in reviewing the variability in pharmacist action when faced with the alerts. Through a training

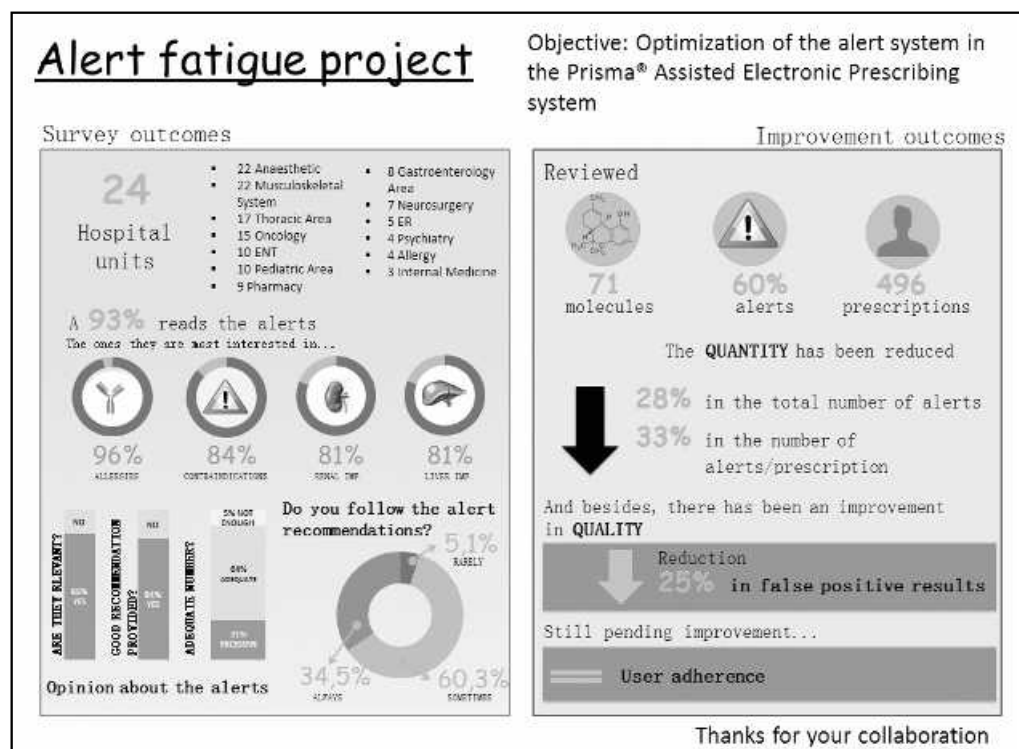


Figure 3. Computer graphics published in the hospital intranet to communicate the project outcomes.

session we have standardized our action, defining how, when, who, and in which circumstances there must be an intervention.

An important aspect in the future will be to establish the relationship between making clinical decisions by alert and the quality of patient care or health outcomes. In fact, an evolution in AEP system information towards health outcomes is already being demanded^{14,17}.

As a conclusion, there has been a quantitative and qualitative improvement in the alert system, following the LSS methodology. However, continuous maintenance will be required, with iterative refining and function monitoring, in order to ensure an optimal function of these tools for supporting clinical decision, as well as trust by the user and their ability to react when faced with the information offered,

The authors declare that there is no conflict of interests, and that there has been no funding whatsoever for this project.

Acknowledgements

To Asunción Albert, Manuela Martínez, Emilio Monte, Amparo Peris and Carmen Planells for being part of the work team for the project, and their commitment and advice.

Bibliography

- Cuéllar MJ, Poveda JL. Soporte a la decisión clínica en prescripción electrónica. Ayudas para una mejor prescripción. *El Farmacéutico de Hospitales* 2004;159: 19-28.
- McCoy AB, Waitman LR, Lewis JB, Wright JA, Choma DP, Miller RA, Peterson JF. A framework for evaluating the appropriateness of clinical decision support alerts and responses. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:346-52.
- Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13 (2):138-47.
- Ojeleye O, Avery A, Gupta V, Boyd M. The evidence for the effectiveness of safety alerts in electronic patient medication record systems at the point of pharmacy order entry: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mar.* 2013; 13: 69.
- Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M, Kalkar S, Wu W, Rochon PA. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2008; 23 (4): 451-8.
- Van der Sijs. Drug safety alerting in computerized physician order entry. *Unraveling and counteracting alert fatigue.* Rotterdam: Erasmus University; 2009.
- Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001; 41:159-60.
- Font I, Fernández MJ, Ferrer AJ, Balasch S, Edo MD, Poveda JL. Mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente hospitalizado mediante la metodología Lean Seis Sigma. *Rev Calid Asist.* 2013; 28 (6):370-80.
- Gupta P. The Six Sigma performance handbook. A statistical guide to optimizing results. 1^ª ed. New York, Ed. McGraw-Hill; 2005.
- Russ AL, Zillich AJ, McManus MS, Doebbeling BN, Saleem JJ. A human factors investigation of medication alerts: barriers to prescriber decision-making and clinical workflow. *AMIA Annu Symp Proc.* 2009; 2009: 548-52.
- Phansalkar S, Edworthy J, Hellier E, Seger DL, Schedlbauer A, Avery AJ, Bates DW. A review of human factors principles for the design and implementation of medication safety alerts in clinical information systems. *J Am Med Inform Assoc.* 2010; 17: 493-501.
- Carspecken CW, Sharek PJ, Longhurst C, Pageler NM. A clinical case of electronic health record drug alert fatigue: consequences for patient outcome. *Pediatrics* 2013; 131: e1970-3.
- Nanji KC, Slight SP, Seger DL, Cho I, Fiskio JM, Redden LM, Volk LA, Bates DW. Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients. *J Am Med Inform Assoc.* 2014; 21 (3): 487-91.
- Clinical Decision Support workshop meeting summary. Office of the National Coordinator for Health Information Technology. Department of Health & Human Services. August 25-26, 2009.
- Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:66-71.
- Phansalkar S, Van der Sijs H, Tucker AD, Desai AA, Bell DS, Teich JM, Middleton B, Bates DW. Drug-drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc.* 2013; 20: 489-93.
- Coleman JJ, Van der Sijs H, Haefeli WE, Slight SP, McDowell SE, HM Seidling, Eiermann B, Aarts J, Ammenwerth E, Ferner RE, Slee A. On the alert: future priorities for alerts in clinical decision support for computerized physician order entry identified from a European workshop. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013, 13:111.
- Jung M, Riedmann D, Hackl W, Hoerbst A, Jaspers MW, Ferret L, Lawton K, Ammenwerth E. Physicians' perceptions on the usefulness of contextual information for prioritizing and presenting alerts in computerized physician order entry systems. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2012; 12: 111.
- Aronoff GA, Bennett WM, Bern JS. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*, 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. 14 ed. Barcelona, Ed. Antares; 2014.
- AGS updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. New York. American geriatrics society, 2012. Actualización 2014.
- Drug Interactions. Micromedex. Consulta en: <http://www.micro-medexsolutions.com>. Mayo 2015.

Aportación a la literatura científica

Este trabajo original se planteó con el objetivo de reducir la fatiga por alertas de nuestro sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la optimización del número y la calidad de las alertas y la normalización de la actuación farmacéutica ante los diferentes tipos de alertas.

El fenómeno de fatiga por alertas que hemos detectado en nuestra práctica diaria es algo que ocurre frecuentemente con los sistemas de alertas en prescripción electrónica asistida (PEA). Se ha constatado que a pesar de la amplia experiencia y la literatura disponible acerca de la implantación de estos sistemas, todavía se identifican muchas deficiencias. Además, existen pocos estudios

sobre su eficacia en cuanto a la pertinencia y la calidad de la información ofrecida, así como sobre la respuesta de los usuarios ante esta información, y todo esto puede comprometer la eficacia y seguridad del sistema.

Pensamos que tanto la originalidad como la relevancia de los resultados radican en la metodología seguida, Lean Six Sigma, que se caracteriza por apoyarse en un grupo de trabajo, es decir, requiere el consenso de los usuarios, y sobretodo que las mejoras se introducen en función de la "voz del cliente" u opinión de los usuarios. En este sentido, consideramos que hubo un alto nivel de participación (aprox. Un 10 % de los facultativos del hospital).

Esta valoración del sistema de alertas por parte de un gran número de usuarios, junto con el análisis de la calidad de los tipos de alertas más frecuentes y las mejoras introducidas, contribuyen a ir generando una valiosa información sobre la verdadera utilidad de los sistemas de alertas en los programas de PEA.

Introducción

Los sistemas prescripción electrónica asistida (PEA) constituyen, en el marco de la mejora de la seguridad del paciente, un importante instrumento de soporte para la toma de decisiones clínicas en el momento de la prescripción¹.

Estos sistemas se han desarrollado considerablemente en los últimos años de modo que, además de un amplio espectro de información clínica, la mayoría incluye un potente sistema de alertas de seguridad. Sin embargo, existen pocos estudios sobre su eficacia, y no siempre se ha conseguido demostrar los beneficios clínicos que suponen para el paciente^{2,3,4,5}.

Se ha descrito que las alertas generadas en un sistema de PEA son ignoradas hasta en un 49-96% de los casos³. Esto pone de manifiesto un problema de adherencia de los usuarios a las recomendaciones, y una de las principales causas es el elevado número de alertas generadas (entre un 34-90% de las prescripciones), que, además, no siempre son pertinentes, específicas, y de fácil manejo. Todo esto introduce un fenómeno de "fatiga"⁶.

Peterson y Bates⁷ describen la "fatiga por alertas" como "el estado mental resultante de recibir demasiadas alertas que consumen tiempo y energía mental, y que puede ser la causa de que alertas relevantes clínicamente, puedan pasar inadvertidas entre aquellas que no lo son". Es decir, se produce una desensibilización del usuario, que ignora tanto las no importantes como las que sí lo son, comprometiendo así el objetivo de estas alertas que es la seguridad del paciente.

Nuestro sistema de PEA cuenta con varios niveles de información y seguridad. En primer lugar proporciona información básica que facilita la prescripción. En segundo lugar realiza un chequeo básico de la prescripción sobre una base de conocimiento de referencia (pautas definidas, dosis máximas, número máximo de días de tratamiento,

interacciones, contraindicaciones y duplicidades). Y por último, incluye un chequeo avanzado que integra datos relevantes del paciente como antecedentes alérgicos y determinadas condiciones clínicas, incluso algoritmos de decisión, como el módulo de insuficiencia renal para el ajuste de la pauta de los medicamentos que lo requieren y la dosificación en función del peso corporal y/o edad en los pacientes pediátricos. Todo esto genera alertas que aparecen de forma interactiva y/o a modo de informe al final de la prescripción (esta opción es configurable por usuario en función de sus preferencias y experiencia). Pero en ningún caso se bloquea la prescripción ni existe obligación de justificar la decisión de ignorar la alerta, con lo que no se obtiene la retroalimentación necesaria para la actualización del sistema¹.

A pesar de ello, y de que se ha realizado una selección de alertas clínicamente significativas y su parametrización en función de la situación clínica del paciente y de la gravedad de los eventos adversos, se ha constatado el fenómeno de fatiga por alertas en nuestra práctica diaria. Por consiguiente es necesario mejorar la eficiencia del sistema de alertas, reduciendo la carga de trabajo, pero sin menoscabar la seguridad para el paciente.

Estas mejoras requieren el consenso de los usuarios y un compromiso clínico, se deben introducir con precaución y evaluar los resultados. Así pues, este proyecto se ha desarrollado siguiendo la metodología Lean Six Sigma (LSS) que, aunque no está muy extendida en el ámbito sanitario, cuenta ya con alguna experiencia de éxito⁸. En efecto, es una metodología de mejora continua de calidad, científica, que se apoya en un grupo de trabajo y entiende las necesidades del cliente. La idea clave es aplicar las herramientas de Lean para eliminar etapas innecesarias, que no aportan valor (desperdicios) y reducir tiempos de ciclo (eficiencia), así como las técnicas de Six Sigma para reducir la variabilidad y los defectos (efectividad y seguridad)⁹.

El presente trabajo tiene como objetivo optimizar el número y la calidad de las alertas de nuestro programa de PEA, normalizar la actuación de los farmacéuticos ante los diferentes tipos de alertas y aumentar la satisfacción de los usuarios.

Métodos

Aspectos éticos

El proyecto fue autorizado por la Jefatura de Servicio ("Champion" según la metodología LSS). Los registros electrónicos no incluyeron datos de identificación de pacientes ni de profesionales.

Diseño

Estudio observacional, transversal y retrospectivo. Se implementaron mejoras y evaluaron resultados mediante el despliegue de las etapas del ciclo DMAIC de

la metodología LSS (siglas en inglés: Define, Measure, Analyze, Improve, Control)⁹.

Ámbito

Hospital general y de referencia con 1.000 camas de hospitalización, 850 de ellas con PEA, con más de 1.000 licencias de facultativos prescriptores y 1.450 especialidades farmacéuticas disponibles en el sistema para la prescripción.

Población y muestra

Se incluyeron las alertas generadas durante dos trimestres de estudio (pre y post-intervención), obtenidas del sistema de PEA. Para el análisis cualitativo del proyecto se revisaron un total de 496 prescripciones.

Planificación del ciclo DMAIC

El proyecto LSS se desarrolló entre mayo 2014 y mayo 2015. Se estructuró en las etapas del ciclo DMAIC.

En la **etapa Definir (Define)** (mayo-junio 2014), se definió el problema, el objetivo, el grupo de trabajo, y el cronograma del proyecto. El *Grupo de trabajo* estuvo constituido por cinco usuarios del sistema de PEA (4 farmacéuticos y 1 médico), un médico observador externo, un farmacéutico de apoyo metodológico y el farmacéutico gestor de la base de datos del sistema de PEA, enlace del grupo.

Según la metodología LSS, el primer paso es conocer la "*Voz del cliente*" sobre el sistema de alertas del programa. Para ello se diseñó una encuesta con seis preguntas sobre la cantidad y calidad de las alertas, así como la actitud ante las mismas, que se distribuyó entre todos los usuarios médicos y farmacéuticos (facultativos especialistas y residentes). La encuesta fue

totalmente anónima, aunque incluía datos del servicio clínico y la categoría profesional.

A partir del análisis de la voz del cliente se determinaron las "características críticas" (metodología LSS) del proyecto y se definieron los indicadores cuantitativos y cualitativos a medir (Tabla 1).

En las **etapas Medir y Analizar (Measure, Analyze)** (julio-septiembre 2014), se cuantificaron las alertas generadas durante el primer trimestre del 2014, el número de pacientes ingresados y el número de líneas de prescripción modificadas durante ese periodo.

Para medir los indicadores cualitativos, se recurrió al análisis de los tipos de alerta más frecuentes y de los principios activos responsables de más del 50% de cada tipo de alerta. Se analizó una muestra de las prescripciones que generaron estas alertas, desde el punto de vista de la pertinencia de la alerta (ser apropiada o no) y de la actuación clínica ante estas alertas, aceptarla o no (Figura 1).

La actuación farmacéutica ante las alertas más valoradas por los médicos, se evaluó mediante una segunda encuesta.

En la **etapa Mejorar (Improve)**, (octubre-diciembre 2014), se planteó eliminar y modificar alertas que no aportaban valor según criterios definidos de un buen sistema de alertas^{3,6,10}. Para ello, se priorizaron y consensuaron las mejoras a implementar en el grupo de trabajo. Se estableció como objetivo inicial reducir a la mitad la carga de alertas.

Con objeto de reducir la variabilidad de la actuación farmacéutica frente a los distintos tipos de alertas se propuso una serie de recomendaciones al equipo farmacéutico.

En la **etapa Controlar (Control)** (enero-mayo 2015), se reevaluaron los indicadores a partir de datos extraídos del sistema de PEA correspondientes al primer trimestre de 2015, una vez implementadas las mejoras.

Tabla 1. Características críticas derivadas de la voz del cliente e indicadores cuantitativos y cualitativos

| | Característica crítica | Indicador | Criterio | Métrica |
|---------------------------|---|--|--|---------|
| INDICADORES CUANTITATIVOS | Cantidad de alertas | Alertas por paciente y por ingreso | Nº alertas únicas que aparecen por paciente y por ingreso | Ratio |
| | | Alertas por cada línea modificada | Nº alertas que aparecen por cada línea de medicamento prescrita/modificada | Ratio |
| INDICADORES CUALITATIVOS | Leer las alertas | Falta de adherencia | % alertas ignoradas respecto de las apropiadas | Ratio |
| | Seguir las recomendaciones de las alertas | Alertas ignoradas de forma justificada | % alertas inapropiadas ignoradas respecto de las inapropiadas | Ratio |
| | Consecuencias por no seguir las recomendaciones | Falsos positivos. Especificidad | % alertas inapropiadas respecto del total | Ratio |
| | | Valor predictivo positivo (VPP) | % alertas apropiadas respecto del total | Ratio |

| | | | |
|---|--------|-----------------------------------|--------|
| T = n° total alertas | | Aceptada | |
| | | Si (C) | No (D) |
| Pertinente | Si (A) | Alertas exitosas (E) | (F) |
| | No (B) | Posible consecuencia negativa (G) | (H) |
| Falta de adherencia F/A | | | |
| Falsos positivos B/T | | | |
| Ignoradas de forma justificada H/B | | | |
| Verdaderos positivos A/T | | | |
| Capacidad E/T | | | |

Figura 1. Clasificación de las alertas y definición de indicadores de calidad.

Se estimó el beneficio de la reducción del número de alertas en base a la aproximación de que el tiempo necesario para leer una alerta es de 1,7 segundos.

Análisis estadístico

Se sometieron los resultados a la prueba de análisis estadístico z de comparación de dos proporciones. El nivel de significación establecido fue de 5%. El análisis se realizó con el programa de análisis estadísticos G-Stat 2.0.

Resultados

Encuesta (voz del cliente)

Se recogieron 136 encuestas, correspondientes a 24 servicios clínicos, tanto médicos como quirúrgicos. El 69% de los encuestados fueron adjuntos y el 31% residentes. Los resultados de la encuesta se muestran en la tabla 2.

Estos resultados se tradujeron en las características críticas del proyecto, y para cada una se definió su indicador, con su criterio y métrica (Tabla 1).

Situación inicial

En el primer trimestre de 2014 se contabilizaron 47.994 alertas diferentes y su distribución porcentual por tipo de alerta se muestra en la figura 2.

Los resultados de los indicadores cuantitativos se recogen en la tabla 3.

Para el cálculo de los indicadores de calidad se seleccionaron 71 de 971 principios activos (7,3%), responsables de más de la mitad de las alertas generadas en cada tipo de alerta (58%). Tras la evaluación de cada tipo de alerta, se pudieron agrupar en dos tipos:

- Aquellas que se debían a limitaciones del software: duplicidad terapéutica, condiciones de dispensación y alergias.
- Aquellas que suponían un problema en la calidad de la alerta o en la actuación del usuario, como alertas de insuficiencia renal, geriatría, dosis máximas o interacciones. Para su análisis se revisaron un total de 269 prescripciones y se calcularon los indicadores de calidad definidos (Tabla 4).

Los resultados de la encuesta sobre la actuación farmacéutica ante las alertas valoradas por los médicos como más relevantes, que se distribuyó entre 19 farmacéuticos (5 residentes, 14 adjuntos), se muestran en la tabla 5.

Acciones de mejora

Para cada tipo de alerta y principio activo se planteó una posible mejora de acuerdo con la alerta generada y la calidad de la misma. Se priorizaron las mejoras a implementar en función de su factibilidad y eficiencia, se evaluaron riesgos y se consensaron las medidas a tomar en el grupo de trabajo. Se modificaron 60 campos del sistema de alertas, correspondientes a 32 principios activos (Tabla 6).

Para reducir la variabilidad de la actuación farmacéutica ante una alerta, se distribuyó entre los farmacéuticos una serie de recomendaciones consensadas en el grupo de trabajo (Tabla 6).

Situación final

Tras aplicar las acciones de mejora, se reevaluaron los indicadores de cantidad y calidad correspondientes a los tres meses siguientes a su implantación. Los resultados de esta segunda valoración, comparados con los iniciales se muestran en las tablas 3 y 4. Se observa una importante reducción de los indicadores de cantidad aunque inferior al predefinido inicialmente del 50%.

En cuanto a los indicadores de calidad se redujeron los falsos positivos en un 25% (diferencia de proporciones=0,25, IC 95%=0,163-0,337, $p<0,05$), se redujo el número de alertas inapropiadas, pero dado que ninguna de las que quedaron (por limitaciones del programa) fueron aceptadas por el usuario, se mantuvo el 100% de alertas ignoradas de forma justificada, y tampoco hubo diferencias significativas en la adherencia de los usuarios al sistema.

Impacto económico

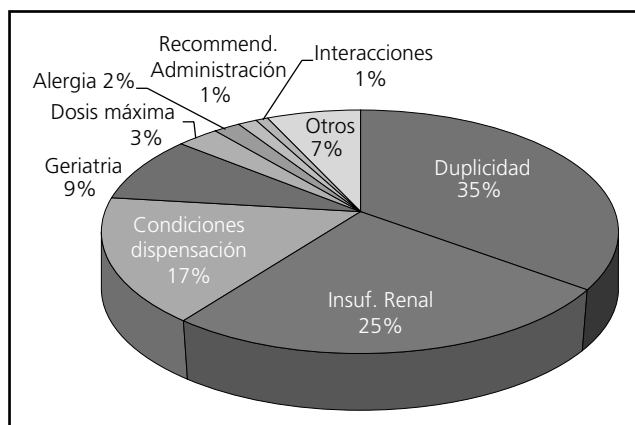
El beneficio estimado consiste fundamentalmente en un ahorro de tiempo que podrá ser empleado en otras tareas. La reducción de un 28% (13.313) en el número

Tabla 2. Resultados de la encuesta (voz del cliente) sobre el sistema de alertas (n = 136)

| | | |
|----------|--|---|
| A | <p>Cuando aparecen las alertas de prescripción en el programa de PEA, ¿Las lee?</p> <p>En caso afirmativo, ¿a qué alertas les presta más atención? (siendo 1 poco y 10 mucho)</p> | <p>Sí=93%</p> <p>Alergias, ($\bar{X}=9,6\pm 1,0$)</p> <p>Contraindicaciones ($\bar{X}=8,7\pm 1,8$)</p> <p>Insuficiencia renal ($\bar{X}=8,1\pm 2,0$)</p> <p>Interacciones ($\bar{X}=8,0\pm 1,9$)</p> <p>Duplicidad ($\bar{X}=7,9\pm 2,6$)</p> <p>Dosis máximas ($\bar{X}=7,4\pm 2,5$)</p> |
| B | ¿Sigue las recomendaciones de las alertas? | <p>Nunca=0%</p> <p>Rara vez=7%</p> <p>A veces=63%</p> <p>Siempre=30%</p> |
| C | <p>¿Ha detectado alguna consecuencia por no seguir las recomendaciones?</p> <p>¿En qué tipo de alerta?</p> | <p>Sí=6%</p> <p>Posología (n=2), Insuf. Renal (n=2), Alergias (n=2), Interacciones (n=1), Días tratamiento (n=1)</p> |
| D | ¿En qué tipo de alerta le gustaría que se bloqueara la línea de tratamiento ligada a la alerta? | <p>Alergia: 89%</p> <p>Interacciones: 10%</p> <p>Dosis máxima: 10%,</p> <p>Contraindicaciones: 4%</p> <p>Insuficiencia Renal: 4%.</p> |
| E | <p>¿Cuál es su opinión acerca de las alertas que actualmente aparecen en el programa de PEA?</p> <p>Pertinencia (¿las alertas que aparecen son las que deben salir?)</p> <p>Recomendación alerta (¿el texto con las recomendaciones propuestas es correcto?)</p> <p>Cantidad (¿el número de alertas que aparecen es adecuado? (Siendo "Insuficiente" 1, "correcta" 2 y "excesiva" 3.)</p> | <p>Sí=84 %</p> <p>Sí=86 %</p> <p>$\bar{X}=2,3\pm 0,5$</p> |
| F | ¿Sabe que puede cambiar la configuración personal de las alertas para que le aparezcan únicamente las que más le interesen? | Sí (médicos)=4 % |

\bar{X} =media aritmética desviación estándar

de alertas generadas permite estimar un ahorro de 4,3 h/mes en tiempos de prescripción y validación. Si además consideramos que cada alerta se visualiza una media de 6 veces durante todo el seguimiento del tratamiento del paciente, y que cada vez se vuelve a leer, el tiempo ahorrado podría ser de 25,8 h/mes.

**Figura 2.** Distribución porcentual del tipo de alertas en la situación de partida.

Cierre del proyecto

Las mejoras y los resultados del proyecto fueron revisados y debatidos por el grupo de trabajo y se comunicaron a los profesionales sanitarios a través de la intranet del hospital mediante una infografía (Figura 3).

Discusion

Un sistema de PEA ideal sería el que proporciona al usuario información que percibe como muy útil y que consigue el equilibrio adecuado entre el número de alertas y la garantía de la seguridad del paciente. Nuestro sistema de alertas ya cuenta con las categorías de alertas fundamentales descritas en la bibliografía y con características que definen un buen sistema de alertas, como especificidad, sensibilidad, información clara y justificada, indicando la gravedad y acción necesaria, y no interrumpir el flujo de trabajo (solo aparecen de forma interactiva las alertas más importantes)¹¹. Sin embargo, existen posibilidades de mejora. Y el presente trabajo es una aproximación a la práctica real, ya que se basa en la opinión del usuario acerca del sistema de alertas, en términos de cantidad y calidad, y a

Tabla 3. Indicadores cuantitativos

| | Situación inicial (n) | Situación final (n) | Diferencia | Impacto porcentual | Objetivo inicial |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------|------------|--------------------|------------------|
| VARIABLES | | | | | |
| Nº total de alertas | 47.994 | 34.682 | -13.312 | -28% | - |
| Nº total de visualizaciones | 305.998 | 204.432 | -101.566 | -33% | - |
| Nº visualizaciones/alerta | 6,4 | 5,9 | -0,4 | | - |
| Nº pacientes ingresados | 17.961 | 18.853 | | | - |
| Nº líneas modificadas | 172.307 | 177.058 | | | - |
| INDICADORES | | | | | |
| Nº alertas/paciente/ingreso | 2,7 | 1,8 | -0,9 | -33% | - 50% |
| Nº alertas/línea modificada | 0,3 | 0,2 | -0,1 | -33% | - 50% |

Tabla 4. Indicadores de calidad

| Tipo de alerta | Número (n) | | Falsos positivos (%) | | Ignoradas justificadas (%) | | Falta adherencia (%) | |
|---------------------|------------|------------|----------------------|--------------|----------------------------|---------------|----------------------|--------------|
| | Inicio | Final | Inicio | Final | Inicio | Final | Inicio | Final |
| Insuficiencia renal | 128 | 106 | 70 | 61 | 100 | 100 | 59 | 57 |
| Geriatría | 50 | 19 | 97 | 79 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Dmáx/día | 27 | 25 | 33 | 0 | 100 | --- | 88 | 100 |
| Dmáx/toma | 30 | 23 | 50 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Interacciones | 34 | 54 | 0 | 0 | --- | --- | 33 | 63 |
| TOTAL | 269 | 227 | 60,2* | 35,1* | 100,0* | 100,0* | 70,8* | 71,1* |

*Valores ponderados por tamaño de muestra (n)

partir de ahí se plantean medidas para reducir la fatiga por alertas.

Según la encuesta, la mayoría de los prescriptores afirma leer las alertas (93%), pero sólo un 30% de ellos declara seguir siempre sus recomendaciones lo que demuestra una fatiga por alertas en el sistema. Los prescriptores se vuelven escépticos en cuanto a la validez del sistema, confiando en sus propios conocimientos y asunciones y/o infraestimando los potenciales efectos adversos de los medicamentos¹⁰. De hecho, muy pocos usuarios (6%) reconocen haber detectado alguna consecuencia negativa por no seguir las recomendaciones. Esto coincide con los resultados de estudios previos, en los que se han detectado efectos adversos sólo entre 2,3-6% de las alertas ignoradas³.

En lo referente a la cantidad total de alertas, aunque no se consideraba del todo excesiva por los usuarios, se ha reducido el número total en un 28%. De modo que se ha pasado de visualizar una alerta por cada 3,6 líneas modificadas a una alerta por cada 5,1 líneas modificadas. Y todo esto sin afectar a la seguridad del paciente, ya que la proporción de alertas ignoradas de forma justificada se mantiene en el 100% y sólo las alertas ignoradas injustificadamente constituyen una amenaza desde el punto de vista de la seguridad.

La alerta más valorada es la referente a alergias medicamentosas, y prácticamente la totalidad de los encuestados (89%) responde que le gustaría que se bloqueara la línea de tratamiento ante una alerta de este tipo. En nuestro caso, aunque la sensibilidad es muy elevada, apenas genera el 2% del total de las alertas, pero sigue presentando falsos positivos, fundamentalmente por un registro incorrecto de los antecedentes alérgicos del paciente (verdadera alergia frente a intolerancia) y/o cuando la alerta se basa en potenciales sensibilidades cruzadas^{12,13}. La mejora consistió en estandarizar la actuación farmacéutica a nivel de la codificación de la alergia y la intervención a realizar.

La alerta de insuficiencia renal, es la tercera alerta más valorada, y responsable del 25% de las alertas registradas. Se ha revisado y actualizado la información disponible para mejorar su utilidad percibida.

Prácticamente cuatro principios activos eran los responsables de las alertas de geriatría, que hacían referencia fundamentalmente al aumento gradual de las dosis y monitorización en pacientes geriátricos, cuando, en la mayoría de los casos, estos medicamentos ya formaban parte del tratamiento crónico del paciente, por lo que se decidió eliminar estas recomendaciones.

Tabla 5. Encuesta sobre actuación farmacéutica ante las alertas más valoradas por los médicos (n = 19)

| A ALERGIAS | ACTUACIÓN | En caso de NO LOCALIZAR al médico prescriptor |
|--|--|---|
| Ante un nuevo ingreso, ¿compruebas y registras siempre las alergias en el programa de PEA? | Sí=84% | |
| ¿Y las intolerancias? | Sí=36,8% | |
| ¿Consideras que todas las alergias tienen la misma importancia? | Sí=47,4% | Valido tratamiento=47% |
| ¿Cuál es tu actuación? | No hago nada=11% Llamo al médico=89% | No valido tratamiento=53% |
| B INSUFICIENCIA RENAL | | |
| ¿Registras siempre las creatininas alteradas en el programa de PEA? | Sí=36,8% | Valido tratamiento=47% |
| | | No valido tratamiento=21% |
| | | No contesta=32% |
| Ante una alerta de insuficiencia renal, ¿cuál es tu actuación? | No hago nada=26% Envío mensaje=63% Llamo al médico=11% | |
| C DOSIS MÁXIMA | | |
| Ante una alerta de dosis máxima, ¿cuál es tu actuación? | Confirmo con la bibliografía y llamo o envío mensaje: 100% | Valido tratamiento=26% |
| | | No valido tratamiento=63% |
| | | No contesta=11% |
| E INTERACCIONES | | |
| ¿Considera que todas las interacciones tienen la misma importancia? | Sí=5,3 % | Valido tratamiento=53% |
| | | No valido tratamiento=37% |
| | | No contesta=10% |
| ¿Cuál es tu actuación? | No hago nada=0% Envío mensaje=68% Llamo al médico=32% | |

En cuanto a las dosis máximas, se detecta una baja adherencia que solo se corrige con la intervención por parte del farmacéutico.

Respecto a las interacciones, se sabe que la sensibilidad y especificidad de las alertas de interacciones tienen un alto impacto en la calidad y número de alertas presentadas. Se recomienda incluir únicamente aquellas clínicamente relevantes y que requieren una actuación¹⁴. Se ha revisado y actualizado el módulo de interacciones, y mejorado la actuación farmacéutica. Queda pendiente la introducción de algoritmos que combinen la prescripción de uno o más fármacos con el registro de un dato analítico y los límites permitidos de éste, con lo que se conseguiría aumentar la especificidad de estas alertas, ya que una de las razones más habituales para ignorarlas es la intención de monitorizar al paciente^{13,15,16}. La incorporación de estos algoritmos altamente específicos permitiría también alertar sobre otras contraindicaciones en general, información muy valorada por los médicos como se desprende de la encuesta.

Con todo se ha conseguido reducir en un 25% los falsos positivos, es decir, se ha incrementado la utilidad del sistema de alertas (VPP). Pero la fatiga de alertas es un fenómeno complejo, que lleva asociado un componente humano que determina el que el usuario lea la

alerta y valore el grado de utilidad en el momento de tomar una decisión clínica. Por lo que el impacto real de reducir el volumen de alertas está por determinar^{16,17}. Así pues, a pesar de reducir el número de alertas no se ha logrado mejorar el grado de adherencia del usuario, que sigue anulándolas instintivamente. Probablemente para mejorar esta adherencia sea necesario informar de las mejoras a los usuarios, y se ha hecho a través de la publicación de una infografía en la intranet del hospital, y dejar un periodo de adaptación.

En cuanto a la configuración personal de alertas (pregunta F), muy pocos usuarios médicos recuerdan (tras una formación inicial) que la pueden cambiar. A pesar de que es uno de los factores que más se nombra en la literatura como ejemplo de cómo optimizar el sistema de alertas, en el estudio de Jung *et al.*, es el aspecto menos valorado por los médicos¹⁸. Y atendiendo a la opinión de los usuarios en nuestro centro, tampoco es una opción que consideren fundamental para la mejora del sistema.

Un paso más para mejorar la eficiencia del proceso ha consistido en revisar la variabilidad de la actuación farmacéutica ante las alertas. Así, mediante una sesión formativa hemos normalizado nuestra actuación, definiendo cómo, cuándo, quien y en qué circunstancias se debe intervenir.

Tabla 6. Acciones de mejora en el sistema de alertas

Optimización de alertas

Duplicidad terapéutica: se solicitaron al proveedor modificaciones del software, de modo que no detecte como duplicidad dos líneas de un mismo principio activo cuando son necesarias para ajustar dosis, o dentro de un mismo protocolo terapéutico, cuando tienen diferente pauta.

Condiciones de dispensación: se eliminaron dos alertas por obsoletas e ineficaces. Se solicita modificación de la configuración por defecto del perfil usuario médico para que únicamente visualice determinadas alertas.

Insuficiencia renal: se actualizaron las recomendaciones de modificación de pauta en función del grado de insuficiencia renal en 12 principios activos, según las recomendaciones actuales^{19,20}.

Geriatría: Se adaptaron las recomendaciones de geriatría a los criterios de Beers para 4 principios activos²¹.

Dosis máxima/día y Dosis máxima/toma: se modificaron estos datos en 5 principios activos, según la vía de administración y protocolos terapéuticos.

Interacciones: se actualizaron 9 interacciones medicamentosas, eliminando y añadiendo otras, según la evidencia actual^{16,22}.

Normalización de actuaciones farmacéuticas ante las alertas

Alergia a un medicamento:

- Garantizar un correcto registro de la alergia del paciente en el sistema: Registrando únicamente las alergias y no las intolerancias.
- No asumir nunca que una alergia no es importante. Se deben comprobar todas las alergias.
- No validar la prescripción hasta que no se confirma si la alergia es real o no.

Insuficiencia renal: no requiere una actuación inmediata, se puede validar la prescripción enviando un mensaje con la recomendación adecuada. Se resolverá en 24 h.

Dosis máxima: Se confirmará con fuentes bibliográficas y con el médico responsable

Interacción medicamentosa: comprobar si se está monitorizando algún parámetro clínico determinante para controlar la interacción

Un aspecto importante para un futuro será establecer la relación entre la toma de decisiones clínicas por la alerta y la calidad de la atención o resultados en salud. De hecho, ya se está reclamando de los sistemas

de PEA una evolución de la información a resultados en salud^{14,17}.

En conclusión, se ha mejorado cuantitativa y cualitativa-mente el sistema de alertas, siguiendo la metodología LSS.



Figura 3. Infografía publicada en la intranet del hospital para comunicar los resultados del proyecto.

Si bien, para garantizar el funcionamiento óptimo de estas herramientas de soporte a la decisión clínica, la confianza del usuario y su capacidad de reacción ante la información ofrecida, es necesario un mantenimiento continuo, con un refinamiento iterativo y monitorización de su funcionamiento.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses, ni haber obtenido financiación alguna para este proyecto.

Agradecimientos

A Asunción Albert, Manuela Martínez, Emilio Monte, Amparo Peris y Carmen Planells por su pertenencia al grupo de trabajo del proyecto, dedicación y asesoramiento.

Bibliografía

- Cuéllar MJ, Poveda JL. Soporte a la decisión clínica en prescripción electrónica. Ayudas para una mejor prescripción. *El Farmacéutico de Hospitales* 2004; 159: 19-28.
- McCoy AB, Waitman LR, Lewis JB, Wright JA, Choma DP, Miller RA, Peterson JF. A framework for evaluating the appropriateness of clinical decision support alerts and responses. *J Am Med Inform Assoc.* 2012; 19: 346-52.
- Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc.* 2006; 13 (2):138-47.
- Ojeleye O, Avery A, Gupta V, Boyd M. The evidence for the effectiveness of safety alerts in electronic patient medication record systems at the point of pharmacy order entry: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mar.* 2013; 13: 69.
- Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M, Kalkar S, Wu W, Rochon PA. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2008; 23 (4): 451-8.
- Van der Sijs. Drug safety alerting in computerized physician order entry. Unraveling and counteracting alert fatigue. Rotterdam: Erasmus University; 2009.
- Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001; 41:159-60.
- Font I, Fernández MJ, Ferrer AJ, Balasch S, Edo MD, Poveda JL. Mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente hospitalizado mediante la metodología Lean Seis Sigma. *Rev Calid Asist.* 2013; 28(6):370-80.
- Gupta P. The Six Sigma performance handbook. A statistical guide to optimizing results. 1^a ed. New York, Ed. McGraw-Hill; 2005.
- Russ AL, Zillich AJ, McManus MS, Doebbeling BN, Saleem JJ. A human factors investigation of medication alerts: barriers to prescriber decision-making and clinical workflow. *AMIA Annu Symp Proc.* 2009; 2009: 548-52.
- Phansalkar S, Edworthy J, Hellier E, Seger DL, Schedlbauer A, Avery AJ, Bates DW. A review of human factors principles for the design and implementation of medication safety alerts in clinical information systems. *J Am Med Inform Assoc.* 2010; 17: 493-501.
- Carspecken CW, Sharek PJ, Longhurst C, Pageler NM. A clinical case of electronic health record drug alert fatigue: consequences for patient outcome. *Pediatrics* 2013; 131: e1970-3.
- Nanji KC, Slight SP, Seger DL, Cho I, Fiskio JM, Redden LM, Volk LA, Bates DW. Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients. *J Am Med Inform Assoc.* 2014; 21 (3): 487-91.
- Clinical Decision Support workshop meeting summary. Office of the National Coordinator for Health Information Technology. Department of Health & Human Services. August 25-26, 2009.
- Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* 2012; 19: 66-71.
- Phansalkar S, Van der Sijs H, Tucker AD, Desai AA, Bell DS, Teich JM, Middleton B, Bates DW. Drug-drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc.* 2013; 20: 489-93.
- Coleman JJ, Van der Sijs H, Haefeli WE, Slight SP, McDowell SE, HM Seidling, Eiermann B, Aarts J, Ammenwerth E, Ferner RE, Slee A. On the alert: future priorities for alerts in clinical decision support for computerized physician order entry identified from a European workshop. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013, 13: 111.
- Jung M, Riedmann D, Hackl W, Hoerbst A, Jaspers MW, Ferret L, Lawton K, Ammenwerth E. Physicians' perceptions on the usefulness of contextual information for prioritizing and presenting alerts in computerized physician order entry systems. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2012; 12: 111.
- Aronoff GA, Bennett WM, Bern JS. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*, 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. 14 ed. Barcelona, Ed. Antares; 2014.
- AGS updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. New York. American geriatrics society, 2012. Actualización 2014.
- Drug Interactions. Micromedex. Consulta en: <http://www.micromedexsolutions.com>. Mayo 2015.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Calleja Hernández MA, Herrero Ambrosio A, Lamas Díaz MJ, Martínez Cutillas J, Poveda Andrés JL, Aragón B. Pharmacotherapy follow-up of patients under treatment with biologic agents for chronic inflammatory systemic conditions: an agreement among hospital pharmacists for the standardized collection of a minimum set of data. Farm Hosp. 2017;41(1):31-48.

• Calleja Hernández MA, Herrero Ambrosio A, Lamas Díaz MJ, Martínez Cutillas J, Poveda Andrés JL, Aragón B. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos. Farm Hosp. 2017;41(1):31-48.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Pharmacotherapy follow-up of patients under treatment with biologic agents for chronic inflammatory systemic conditions: an agreement among hospital pharmacists for the standardized collection of a minimum set of data

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas: acuerdo entre farmacéuticos hospitalarios para la recopilación estandarizada de un conjunto mínimo de datos

Miguel Ángel Calleja Hernández¹, Alicia Herrero Ambrosio², María Jesús Lamas Díaz³, Julio Martínez Cutillas⁴, José Luis Poveda Andrés⁵ and Belén Aragón⁶

¹Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ²Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ⁴Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁵Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ⁶Merck Sharp & Dohme.

Abstract

Background and objective: The objective of this study was to reach a consensus on the minimum set of data that would allow to optimize the pharmacotherapy follow-up of patients on biologic agents for chronic systemic inflammatory conditions, through structured and standardized collection with an electronic tool in the hospital pharmacy.

Materials and method: A scientific committee was formed (n = 5 hospital pharmacists). The Delphi Technique was used, 2 rounds of consultation by e-mail for hospital pharmacists. A structured questionnaire was used, based on a bibliographic review and recommendations by the scientific committee; 37 statements were assessed with the Likert 5-point scale (1= "Strongly Disagree"; 5= "Strongly Agree"). Consensus was reached when 75% or more of panel members assigned a score of 1-2 (rejection consensus) or 4-5 (agreement consensus) to the matter reviewed. Descriptive statistical analyses were conducted.

Results: The study included 21 hospital pharmacists (70 were invited, there was 70% response). Consensus was reached for

Resumen

Fundamento y objetivo: El objetivo de este estudio fue consensuar un conjunto mínimo de datos cuya recopilación sistemática y estandarizada, mediante una herramienta electrónica en la farmacia hospitalaria, permitiera optimizar el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes tratados con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas.

Material y método: Se constituyó un comité científico (n = 5 farmacéuticos hospitalarios). Se empleó la técnica Delphi, 2 rondas de consulta, por correo electrónico entre farmacéuticos hospitalarios. Se utilizó un cuestionario estructurado basado en una revisión bibliográfica y en recomendaciones del comité científico, valorándose 37 afirmaciones en una escala Likert de 5 puntos (1 = "En total desacuerdo"; 5 = "Totalmente de acuerdo"). Se alcanzó consenso cuando el 75% o más de los panelistas puntuaron 1-2 (consenso-rechazo) o 4-5 (consenso-acuerdo) la cuestión planteada. Se realizaron análisis estadísticos descriptivos.

Resultados: Participaron 21 farmacéuticos hospitalarios (70 invitados, 70% respuesta). Se logró consenso en el 100% de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es
(Miguel Ángel Calleja Hernández).

Recibido el 20 de febrero de 2016; aceptado el 11 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10463



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

100% of statements. The minimum set of data was agreed upon, as well as the recommendations that the pharmacist had to collect and make during visits: to document the health status, health-related quality of life, changes in treatment compliance and in patient autonomy, as well as the conditions to make feasible the systematic collection of the minimum data set.

Conclusions: There is consensus among hospital pharmacists about a minimum data set to be collected, through an electronic tool, which will order, standardize and structure the pharmacotherapy follow-up of patients with chronic inflammatory conditions on treatment with biologic agents in the Spanish public health system.

KEYWORDS

Pharmacotherapy follow-up; Hospital pharmacy unit; Systemic inflammatory condition; Tumour necrosis factor-alpha; Consensus; Delphi

Farm Hosp. 2017;41(1):31-48

Contribution to scientific literature

This study used the Delphi Technique in order to reach consensus between Hospital Pharmacists regarding the minimum set of data, collected in a simple, systematic and standardized way, that would allow to optimize the pharmacotherapy follow-up of patients with chronic systemic inflammatory conditions (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, Crohn's disease and psoriasis) currently receiving biologic agents in Spain.

Introduction

Pharmacotherapy follow-up is defined as an intervention aimed at preventing, detecting and solving negative outcomes associated with medication (NOMs) as well as drug-related problems (DRPs)¹. It requires involvement and commitment by the Pharmacist, in the outpatient and hospital settings, in terms of being responsible for solving any difficulties reported by patients in this sense, and having a continuous, structured and adequate intervention. This is based upon an active collaboration with patients and the rest of healthcare teams, with the objective of achieving benefits not only at clinical and therapeutical levels, but also in terms of health-related quality of life (HRQoL)¹.

The DADER method offers simple guidelines to the Pharmacist in order to conduct a structured pharmacotherapy follow-up, as well as to design a plan of action with the patient, in order to promote intervention continuity over time². This method has been widely used for setting up pharmacotherapy follow-up, particularly in the outpatient setting, and for chronic patient care^{3, 4}. Some initiatives with similar objectives have been conducted for various conditions, such as hypertension, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, asthma or depres-

las afirmaciones. Se acordó el conjunto mínimo de datos y de recomendaciones que el farmacéutico debe recoger y hacer en las visitas; documentar el estado de salud, la calidad de vida relacionada con la salud, los cambios en la adherencia al tratamiento y en la autonomía de los pacientes, así como las condiciones para hacer factible la recopilación sistemática del conjunto mínimo de datos.

Conclusiones: Existe consenso entre los farmacéuticos hospitalarios en un conjunto mínimo de datos cuya recopilación, mediante una herramienta electrónica, ordenará, estandarizará y sistematizará el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas en tratamiento con agentes biológicos en el entorno sanitario público español.

PALABRAS CLAVE

Seguimiento farmacoterapéutico; Servicio de farmacia hospitalaria; Enfermedad inflamatoria sistémica; Tumor Necrosis Factor-alpha; Consenso; Delphi

Farm Hosp. 2017;41(1):31-48

sion, among others; their purpose is that the Pharmacist can be aware of the essential aspects of health conditions and the medications used for their treatment^{5, 6}.

At the same time, there is evidence demonstrating that structuring Pharmacist intervention in chronic patient follow-up is more effective and less costly than the usual non-structured follow-up, even in the setting of geriatric institutions, where one of its benefits is that it leads to a significant reduction in the average number of medicines prescribed to polymedicated elderly patients⁷.

A systematic collection of data about the medication received by patients seen and followed up at hospital, with a standardization of the different existing pharmacotherapy follow-up methodologies, restructuring the activities included, streamlining the resources available, and prioritizing their basic functions, would lead to a significant improvement in the pharmacotherapy follow-up of patients at hospital⁸. Additionally, this would be useful in order to promote awareness regarding the clinical role of the Pharmacist in the hospital setting.

Those patients with chronic inflammatory conditions, such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, Crohn's disease or psoriasis, require thorough attention in terms of the medication received, particularly in the most severe forms of their disease, and when therapeutical regimens become more complex^{9, 10}. It is essential to reduce the variability in the use of biologic agents, as well as to watch adherence to biologic treatment, if the objective is to achieve an optimal control of the disease, to recover the functional ability of patients and to improve their HRQoL, while at the same time there is a reduction in the risk-benefit rate of treatment, pharmacological costs are kept low, and equality is ensured in the access to those therapeutical options available¹¹.

The study described here was born out of the need expressed by Hospital Pharmacists about having a mini-

imum set of data, collected in a simple, structured and standardized way, that would allow to optimize the practice of Pharmacists at hospital, as well as the pharmacotherapy follow-up of patients receiving biologic agents for their chronic systemic inflammatory conditions. Given that this standardization requires a wide consensus among the main participants on the adequacy and feasibility of data to be collected, it was suggested to use the Delphi Technique for Consensus, and to explore the opportunity of incorporating said data in an electronic tool specially designed for this aim.

Methods

The Delphi Technique was used in order to determine the degree of agreement existing between Hospital Pharmacists in terms of the minimum set of information to be considered in the pharmacotherapy follow-up of patients receiving biologic agents for chronic inflammatory systemic conditions; and a series of steps were followed, as shown in Figure 1.

The Delphi Technique consists in an iterative questioning process used for reaching a common point of view regarding different aspects of the stated problem, in order to define potential lines of action¹². The rounds of questions were conducted by e-mail, and were designed to meet four essential requirements inherent to the technique¹³. Firstly, the rounds of questions allowed a repeated and structured confirmation of the opinions by the panel members. E-mail communication allowed to reach participants in distant geographical areas, to facilitate participation because each respondent could answer the questionnaire at the time of day more convenient for them, to keep confidentiality regarding answers, and to reduce the influence of the most dominant individuals over the rest of the group. Finally, the controlled return of answers in the second round reduced the group effect to the minimum, and allowed the statistical aggregation of groups with similar answers.

The Delphi Technique is widely used in the healthcare setting, particularly in studies aimed at exploring the potential scope of implementing policies¹⁴, knowledge¹⁵, procedures¹⁶ and new health technologies¹⁷.

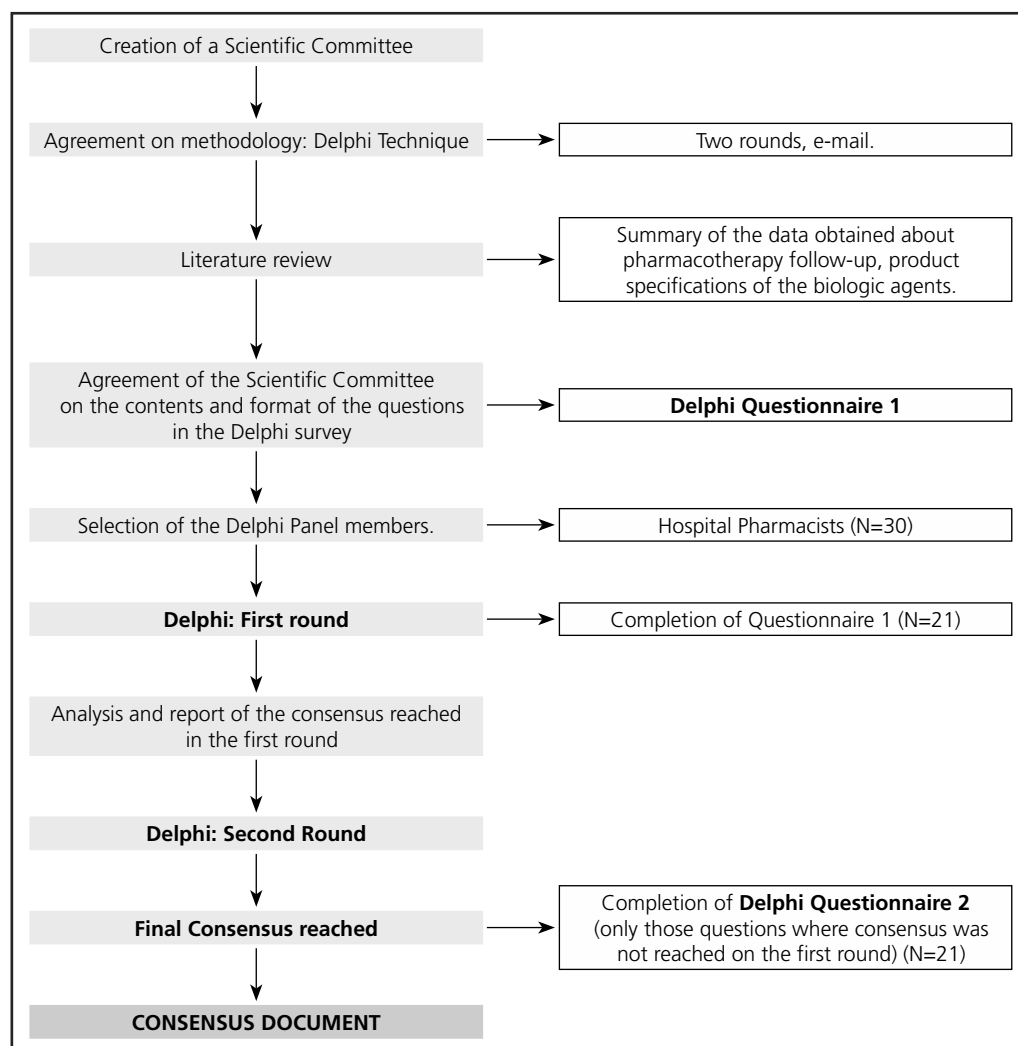


Figure 1. Project Outline.

Scientific Committee

A scientific committee was created for the project, formed by five Hospital Pharmacists with experience in the use of biologic agents since their initial introduction in the Spanish Health System. These Pharmacists were expert in the therapeutical management of patients with systemic inflammatory conditions, and were aware of the needs in this group regarding pharmacotherapy follow-up, through the experience transmitted by their team works; they were also promoters of research, education and divulgation in their work centres, and were responsible for decisions around the implementation of new technologies and procedures in their professional settings. One characteristic feature of the scientific committee members was their active participation in academic, political and institutional initiatives in the matter of interest, through scientific societies, and throughout the country.

The scientific committee was in charge of supervising the project development, assessing the adequate use of the information collected in the literature review for preparing the questionnaire to be used in Delphi, defining its characteristics, facilitating the identification of panel members, interpreting its outcomes and encouraging its divulgation.

Literature Review

We reviewed the literature regarding the characteristics of pharmacotherapeutic follow-up in patients treated with biological agents as well as the tools designed to systematize and standardize such follow-up. We found 7 publications from which information could be extracted on: the elements that should constitute a tool for pharmacotherapeutic follow-up, main characteristics of a guide for data collection and storage in pharmacotherapeutic follow-up, main opportunities for optimization of follow-up Pharmacotherapeutic and consensuses in the management of inflammatory systemic diseases for its pharmacotherapeutic follow-up. We also identified 7 publications on Health Related Quality of Life, preferences for treatment and satisfaction with the treatment of patients with inflammatory diseases. Finally, the technical files of the biological agents were reviewed with indication in the treatment of the diseases of interest.

Contents of the Delphi Consultation: Questionnaires

Based on the findings of the literature review and the recommendations by the scientific committee, a preliminary version of the first questionnaire to be used in the Delphi Consultation was generated.

This version was assessed by a team of five independent Hospital Pharmacists, selected by the scientific committee, and who would not take part in the subsequent consultation, in order to determine the adequacy of the questions included for the project objective, the clarity of

their wording, and the convenience of the scoring scale used. After this test, the first questionnaire included 37 statements classified into two information blocks. The first block referred to the pharmacotherapy follow-up of patients, divided into first visit to the Hospital Pharmacist (14 statements) or subsequent visits (17 statements), and the data to be used to measure the outcomes of pharmacotherapy follow-up (6 statements); the second block explored the scope and utility of an electronic tool implemented to structure the activity by Hospital Pharmacists for patients on biologic treatment for their inflammatory systemic conditions (11 statements). All the questions were written as positive statements, and panel members were asked to assign a score to their level of agreement with them, using a 5-point Likert Scale (1=Strongly disagree; 5=Strongly agree).

The second round questionnaire included all those questions for which there was no consensus in the first round. The second questionnaire was personalized for each participant; thus, the score assigned by each participant in the first round was stated for each question, as well as the score by the majority of the other participants. Panel members were asked to consider the likelihood of changing their previous score in order to get closer to the position by the majority, or to suggest any changes that they considered relevant for said question.

Selection of panel members for the Delphi Consultation

Given that the validity of Delphi findings depends mostly of the experience of the persons answering the questions¹⁸, the scientific committee of the study recommended a group of Hospital Pharmacists based on selection criteria similar to those described for the scientific committee. Special attention was paid to their affiliation to hospitals of reference in the treatment of moderate and severe systemic inflammatory conditions, with a wide use of biologic agents, and working in Pharmacy Units that were active in the pharmacotherapy follow-up of these patients.

Sample size

Regarding the number of panel members who should participate in a Delphi Consultation, there is little coincidence among authors about the minimum number of participants^{19,20}. Taking as reference other consensus conducted^{21,22}, it was considered that a minimum number of 20 panel members would be enough for this study, taking into account that they had a thorough knowledge of daily practice.

Invitation and participation of panel members

The scientific committee members presented a list of persons adequate for being members of the Delphi Expert Panel, and these were contacted and invited to take

part in the consultation, after being explained the background and purposes of the study. Once they accepted participating, the first questionnaire of the consultation was sent to them, and they were given two weeks to answer. If there was no response after the third weekly reminder, it was considered that the panel members had turned down their participation. The same procedure was followed in the subsequent round. The first round of consultation was conducted from October, 13th to October, 27th, 2014; and the second round was conducted from November, 1st to November, 30th, 2014. Questionnaires for both rounds were sent and collected as e-mail attachments. The panel members remained anonymous from one another during the entire consultation process.

Definition of Consensus

It was considered that consensus had been reached when 75% of participants or more gave a 1-2 score, called *rejection consensus*, or 4-5, called *agreement consensus*. When 75% of participants or more gave a score of 3, it was considered that the statement was in *indeterminacy*. If the participants were distributed among the three answer categories, without reaching 75% in any of them, it was considered that consensus had not been reached for said question.

Data Analysis

After reviewing that all data had been adequately collected in the questionnaires, the scores given by panel members were included in a Microsoft Excel 2007 database. The frequency and rates of answers were calculated, and the scores given by the set of panel members to each question were described.

Results

Twenty-one (21) Hospital Pharmacists participated, out of the 30 initially invited (response rate: 70%), from hospitals in eleven autonomous communities. Between the first and the second consultation rounds, consensus was reached in 100% of the questions stated. It was necessary to clarify two statements, in order to reach an agreement on them in the second round. Tables 1 to 3 show the questions presented, as well as the proportion of panel members with scores between 4 and 5 (partially / strongly agree) at the end of the Delphi Consultation.

Minimum set of data to be collected during the first visit to the Hospital Pharmacist

According to the consensus by panel members, at least the birth date and gender of the patient should be collected during the first visit (socio-demographical variables), as well as a series of anthropometric, clinical and treatment data (Table 1), including weight and height, level of autonomy, date of diagnosis of the basal con-

dition, and referral unit; if it is the first time the patient receives treatment with biologic agents (naïve patient), their current treatment and previous treatments for the condition of interest, both with biologic agents and with other molecules. According to the perception by panel members, enough details should be collected to allow evaluating the therapeutic regimen prescribed (molecule, dates of initiation and ending, dosing regimen and way of administration, reason for discontinuation).

There was agreement about using the EQ-5D questionnaire and AVS to measure the patient-reported perception of their overall health status, as well as using specific questionnaires by condition, such as Psolife (HRQoL Questionnaire for Patients with Psoriasis), IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), AsQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) or QoL-RA (Quality of Life Measure for Rheumatoid Arthritis).

There was consensus about a minimal set of recommendations that Hospital Pharmacists should make during this visit, including an explanation of the indication and the expected time of response with the biologic drug, guidelines for prevention and action against potential adverse effects associated with the current biologic treatment; main contraindications and precautions that should be taken into account when using it, and practical information about medication storage and administration, as well as reminders for subsequent appointment dates (Table 1).

Minimum set of data to be collected in subsequent visits to the Hospital Pharmacist

There was agreement that, in subsequent visits and taking the previous visit as reference, patient weight and level of autonomy should be documented, in order to detect any significant changes that required a review of the therapeutic indication; also any modifications prescribed for the treatment with biologic agents and other drugs received by the patient. The adequate compliance of the treatment prescribed should also be verified, by counting the doses since the previous visit; it should be assessed if any adverse effects caused by the biologic agent had appeared since the last visit. The majority of panel members coincided that HRQoL should be measured with the generic EQ-5D questionnaire and its AVS, as well as with specific questionnaires for each condition in subsequent visits, with the purpose of recording their evolution over time; at the same time, it was considered adequate to complete the Morisky-Green Questionnaire to monitor treatment compliance (Table 2).

There was coincidence that, in the second visit, there should be a verification of the precautions required for using biologic agents, while a percentage of participants (4.8%) alerted about the importance of collecting a balanced amount of data, as well as ensuring their record. There has been unanimous agreement about the need to document any interventions by the Pharmacist in all visits.

Table 1. Minimum set of recommendations to be made at the first visit

| Data | % of panel members who partially / strongly agree |
|---|---|
| Socio-demographical variables: gender and birth date | 95,2 |
| Weight and height | 95,2 |
| Level of autonomy | 90,5 |
| Date of diagnosis of the basal condition | 90,5 |
| Unit of referral to Hospital Pharmacy | 85,7 |
| Patient status of naïve to biologic agents | 100 |
| Current non-biologic treatment | |
| • Molecule | |
| • Date of initiation | |
| • Dosing and way of administration | 100 |
| Current treatment with a biologic agent: | |
| • Molecule | |
| • Date of initiation | |
| • Dosing and way of administration | 100 |
| Previous treatment, biologic and non-biologic | |
| • Molecule | |
| • Date of initiation | |
| • Dosing and way of administration | |
| • Reason for discontinuation | 100 |
| Score in the EQ-5D Questionnaire and AVS | 85,7 |
| Score in specific questionnaires: | |
| • Psolife (psoriasis), | |
| • IBDQ (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis), | |
| • AsQol (Ankylosing Spondylitis), | |
| • QoL-RA (Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis) | 95,2 |
| Recommendations about the precautions to be considered before taking the medication | 100 |
| Recommendations | % of panel members who partially / strongly agree |
| Indication and time of response of the biologic agent | 90,5 |
| Recommendations for potential adverse effects associated with biologic treatment | 90,5 |
| Recommendations for special populations regarding biologic treatment | 100 |
| Contraindications / precautions of the biologic treatment | 90,5 |
| Pharmacological interactions of the biologic treatment | 100 |
| Practical information about the storage and administration of the biologic agent | 90,5 |
| Date of the next intervention (appointment with the Hospital Pharmacist) | 100 |

Frequency of visits

According to the suggestions by panel members in the first round, the frequency of visits should depend on whether patients are on treatments with long duration, without changes and controlled disease, or they are naïve patients, or in the initial stage of a new treatment, or with recent changes in treatment. There was consensus, in the second round, that one visit every six months would be adequate for the first scenario and every three months in the latter scenarios (95.2%).

When writing about this aspect, it was clarified that the recommendation about the frequency of patient appointments should be for guidance only, and that professional judgment should prevail over this recommendation.

Measures to assess the outcomes of structuring pharmacotherapy follow-up

The adequate treatment follow-up, measured with the Morisky-Green over time, as well as the number

Table 2. Minimum set of data to be collected in subsequent visits

| Data | % of panel members who partially / strongly agree |
|---|---|
| Patient's weight | 90.5 |
| Level of autonomy | 85.7 |
| Precautions regarding the use of the biologic agent | 85.7 |
| Changes in the current treatment with non-biologic agents | 100 |
| Changes in biologic treatment | 100 |
| Review of doses taken since the last visit | 100 |
| Adverse events with the biologic agent since the last visit | 100 |
| Score in the GENERIC HRQoL questionnaire: EQ-5D and AVS | 76.2 |
| Score in HRQoL specific questionnaires | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Psolife (psoriasis), • IBDQ (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis), • AsQoL (Ankylosing Spondylitis), • QoL-RA (Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis) | 85.7 |
| Treatment compliance (Morisky-Green Questionnaire) | 81.0 |

of interventions by the Hospital Pharmacist in each visit, either requesting treatment review by the treating physician, providing specific information, or making specific recommendations for an adequate use of biologic agents to the patient, were unanimously acknowledged as feasible measures to demonstrate the optimization of pharmacotherapy follow-up at hospital (Table 3). Consensus was also reached about the importance of documenting the evolution of the autonomy level of the patient, particularly when it can be associated with the use of biologic agents, as well as the scores obtained with EQ-5D and its AVS, and in the specific HRQoL questionnaires, as indicators of a better structured pharmacotherapy follow-up.

Feasibility of collecting the minimum set of data in daily practice at the Hospital Pharmacy

In the first round, only 57.1% of participants agreed partially / strongly with the feasibility of collecting the set of data recommended in daily practice at the Hospital Pharmacy. Various participants highlighted the importance of having an electronic tool integrated into the computer program of the hospital; and that only those changes occurred since the previous visit should be documented in follow-up visits. Including these considerations, 95% of panel members agreed partially or strongly in the second round with the feasibility of the suggested data set collection.

Table 3. Measures to assess the outcomes of structuring the pharmacotherapy follow-up

| Measures | % of panel members who partially / strongly agree |
|---|---|
| Follow-up of dosing prescribed over time (treatment compliance and persistence) | 100 |
| Number of interventions of the Hospital Pharmacist according to the need of referral to physician, or conducted directly on the patient | 100 |
| Number of Hospital Pharmacy interventions per visit | 76,2 |
| Changes in the level of autonomy of the patient that can be explained by the action of treatment with biologic agents | 85,7 |
| Evolution of the score in EQ-5D and AVS | 81 |
| Evolution of score in specific questionnaires | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Psolife (psoriasis), • IBDQ (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis), • AsQoL (Ankylosing Spondylitis), • QoL-RA (Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis) | 90,5 |

Objectives to be met with the definition of a minimum set of data to be collected at the Hospital Pharmacy

One hundred per cent (100%) of participants agreed partially / strongly that the objective of defining a minimum set of data, integrated in an electronic tool into the hospital computer platform, should be the standardization of treatment follow-up for patients with a chronic systemic inflammatory disease on biologic treatment. Reaching an objective of this nature should contribute to the optimization of the healthcare quality provided to this group of patients.

Utility of an electronic tool for pharmacotherapy follow-up

In total, ten questions referred to the utility of an electronic tool that collected this minimum set of data for pharmacotherapy follow-up. One hundred per cent (100%) of participants stated that this would solve unmet needs in Hospital Pharmacy, such as pharmacotherapy follow-up standardization; it would facilitate decision making by the Hospital Pharmacist; it would structure the collection of relevant information consistently and independently from user or patient; it would be useful for an early detection of DRPs and a more effective prevention of the development of NOMs, and it would lead to the creation of a prospective registry of the use of biologic agents in specific conditions, allowing the documentation of any changes, incidences or events associated with treatment, the condition or the patient.

Patient-perceived outcomes of the structured pharmacotherapy follow-up

The majority of participants agreed partially / strongly that a structured and systematic pharmacotherapy follow-up would contribute to improve the adherence of patients to treatment, as well as the perception of their overall health status. This type of interventions would ensure a more personalized follow-up for each patient.

Discussion

The outcome of this project is the consensus of Hospital Pharmacists regarding a minimum set of data that will allow to order, standardize and structure the pharmacotherapy follow-up of patients on treatment with biologic agents for systemic inflammatory conditions in the Spanish Public Health System. There is agreement about the adequacy of this collection to cover a need still unmet in Hospital Pharmacy practice, and about its feasibility and potential contribution to an optimization of Pharmacy Care for this group of patients. The simplicity of the data set recommended will ensure that these can be easily collected by the different Hospital Phar-

macy Units, making it possible to transfer, compare and analyze the results obtained.

Different studies have applied the Delphi Technique in order to define the characteristics of various models for pharmacotherapeutic action targeted to preventing drug-related errors in populations that are particularly vulnerable. This is the case of a 50-expert panel that determined by consensus the set of aspects that should be considered at the time of validating a paediatric medical prescription²³. The outcome was a pharmacotherapeutic action model with a series of items grouped into three levels of complexity: basic, intermediate and advanced. The items included in the basic level of the model included sociodemographical variables, such as name, age and gender; anthropometric variables, such as weight and body surface, and other variables associated with the appropriateness of prescription, such as the adequacy of the way of administration, the doses prescribed, and the confirmation of drug interactions, among others. In another publication, a group of 19 experts reached a consensus about the aspects associated with the safety of prescription forms, which should be assessed in order to reduce the incidence of drug-related errors in newborns and paediatric patients²⁴. The methodology used and the results obtained in these studies are very similar to the ones in this study.

There is evidence about the multiple clinical⁹ and therapeutic⁸ benefits in patient-perceived health results²⁵; as well as economic benefits⁷, derived from an adequate pharmacotherapy follow-up.

In this sense, it has been demonstrated that the proactive action by the Hospital Pharmacist will not only contribute to an effective identification and prevention of drug-related problems, both during hospital admission and at discharge and during the subsequent follow-up, but also that their intervention will allow to reduce the time of hospital stay, re-hospitalizations, and the development of secondary conditions^{26, 27}.

On the other hand, it is necessary to demonstrate the value added to the healthcare provided by structuring and standardizing patient-follow-up.

The experts understood that the demonstration of the variations in patient attitude towards treatment, which appeared in the answers to the Morisky-Green Questionnaire, as well as the record of the number and nature of the interventions by the Hospital Pharmacist in order to guide, structure or correct treatments with biologic agents, must be used as measures of their intervention outcomes.

Along this line, a group of 26 panel members agreed recently on a set of eight indicators for Hospital Pharmacist action; these included the design of plans for pharmacotherapy follow-up, the provision of education on the condition and the medication, and the promotion of a proactive attitude towards patient treatment follow-up²⁸.

The inclusion of questionnaires, both generic and specific, to measure HRQoL as part of the minimum set of data to be considered for the pharmacotherapy follow-up of patients with inflammatory systemic conditions on treatment with biologic agents, represents a differentiating feature in this consensus. It seems essential to document any changes occurring in this health outcome as an indicator of the adequacy of treatment and pharmacotherapy intervention, given the important compromise of HRQoL in this group of patients, and the significant improvement experienced with the use of biologic treatments²⁹.

An effective pharmacotherapy follow-up will contribute to an improvement in HRQoL, as well as in other patient-perceived results such as treatment compliance and satisfaction, and also in healthcare costs³⁰.

However, the outcomes of this study should be interpreted in the context of its limitations. The Delphi Technique allows to estimate what seems to be more acceptable, acknowledged and feasible, according to the shared opinion by the group of panel members. However, and given that these are agreements regarding healthcare, these outcomes obtained today should be reviewed and updated according to daily practice findings and the dynamic nature of health and its variations over time.

Finally, according to panel members, the inclusion of the minimum set of data in an electronic tool integrated into the hospital computer systems would facilitate their structured collection, as well as their standardization and continuous record over time.

As a conclusion, a minimum set of data has been defined by consensus, which should be collected for a structured and standardized pharmacotherapy follow-up of patients with systemic inflammatory conditions on treatment with biologic agents. This guarantees to facilitate decision making, to structure the collection of relevant data in a consistent manner, to contribute to an early detection of DRPs and a more effective prevention of NOM development, and to allow the creation of a prospective registry of the use of biologic agents for these conditions.

Conflict of interests

Belén Aragón works in MSD; her co-authors received fees for their participation in the project and preparation of the manuscript. However, the authors declare that both the project outcomes and everything described in the manuscript is the result of their free expression, preparation and interpretation of findings.

References

1. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) [Accedido Diciembre 2015]. Disponible en http://adm.online.unip.br/img_ead_dp/35344.PDF
2. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Método Dader. Tercera edición 2007 [Accedido Diciembre 2015]. Disponible en <http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA%20FINAL%20DADER.pdf>
3. Fajardo PC, Baena MI, Alcaide Andrade J, Martínez Olmos J, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Adaptación del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005;3(3):158-64.
4. Marques LA, Galduróz JC, Fernandes MR, Oliveira CC, Beijo LA, Noto AR. Assessment of the effectiveness of pharmacotherapy follow-up in patients treated for depression. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(3):218-27.
5. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. [Accedido Diciembre 2015]. Disponible en http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/index.php?option=com_remository&Itemid=62&func=select&id=11
6. Machuca M, Parras M. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico en Hipertensión. [Accedido Diciembre 2015]. Disponible en http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_HIPERTENSION.pdf
7. Jódar-Sánchez F, Martín JJ, López del Amo MP, García L, Araújo-Santos JM, Epstein D. Cost-utility analysis of a pharmacotherapy follow-up for elderly nursing home residents in Spain. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(7):1272-80.
8. Silva-Castro MM, Tuneu I, Valls L, Faus MJ. Revisión sistemática sobre la implantación y evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp.* 2010;34(3):106-24.
9. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):284-98
10. Flick C, Farrell J. The Pharmacist's Role in Managing Rheumatic Diseases. *The Rheumatologist*, 2013. [Accedido Noviembre 2015]. Disponible en http://www.the-rheumatologist.org/details/article/5072381/The_Pharmacists_Role_in_Managing_Rheumatic_Diseases.html
11. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernández C, Dorantes-Calderon B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2015;54:1200-09.
12. Habibi A, Sarafrazi A, Izadyar S. Delphi Technique Theoretical Framework in Qualitative Research. *IJES* 2014;3(4):8-13.
13. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical Assess Res Eval.* 2007;12(10):1-8.
14. Meskell P, Murphy K, Shaw DG, Casey D. Insights into the use and complexities of the Policy Delphi technique. *Nurse Res.* 2014;21(3):32-9.
15. Concolino D, Degennaro E, Parini R, Fabry Delphi working group. Delphi consensus on the current clinical and therapeutic knowledge on Anderson-Fabry disease. *Eur J Intern Med.* 2014;25(8):751-6.
16. Mahmud I, Kelley T, Stowell C, HariPriya A, Boman A, Kossler I et al. A Proposed Minimum Standard Set of Outcome Measures for Cataract Surgery. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(11):1247-52.
17. Danial-Saad A, Kuflik T, Weiss PL, Schreuer N. Building an effective ontology for assistive technology. *Stud Health Technol Inform.* 2015;217:749-54.
18. Stewart BT, Gyedu A, Quansah R, Addo WL, Afoko A, Agbenorku P et al. District-level hospital trauma care audit filters: Delphi technique for defining context-appropriate indicators for quality improvement initiative evaluation in developing countries. *Injury.* 2016;47(1):211-9.
19. Von der Gracht H. Consensus measurement in Delphi studies. Review and implications for future quality assurance. *Technological Forecasting & Social Change* 2012;79:1525-36.

20. Akins RB, Tolson H, Cole BR. Stability of response characteristics of a Delphi panel: application of bootstrap data expansion. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5(1):37.
21. Phillips AC, Lewis LK, McEvoy MP, Galipeau J, Glasziou P, Hammick M, et al. A Delphi survey to determine how educational interventions for evidence-based practice should be reported: Stage 2 of the development of a reporting guideline. *BMC Medical Education.* 2014;14:159.
22. Chou AF, Nagykaldi Z, Aspy CB, Mold JW. Promoting patient-centered preventive care using a wellness portal: preliminary findings. *J Prim Care Community Health.* 2010;1(2):88-92.
23. Fernández-Llamazares CM, Hernández-Gago Y, Pozas M, Cabañas MJ, Feal B, Villaronga M et al. Two round Delphi technique for the consensual design of a pediatric pharmaceutical care model. *Pharmacological Research.* 2013;68:31-7.
24. Cassar Flores A, Marshall S, Coridna M. Use of the Delphi technique to determine safety features to be included in a neonatal and pediatric prescription chart. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1179-89.
25. Armando P, Uema S, Solá N. Valoración de la satisfacción de los pacientes con el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005;3(4):205-12.
26. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(3):275-80.
27. Hellstrom LM, Bondesson A, Högglund P, Midlov P, Holmdahl L, Rickhag E et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(7):741-52.
28. Fernandes O, Gorman SK, Slavik RS, Semchuk WM, Shalansky S, Bussi eres JF et al. Development of clinical pharmacy key performance indicators for hospital pharmacists using a modified Delphi approach. *Ann Pharmacother* 2015;49(6):656-69.
29. Giacomelli R, Gorla R, Trotta F, Tirri R, Grassi W, Bazzichi L et al. Quality of life and unmet needs in patients with inflammatory arthropathies: results from the multicentre, observational RAPSODIA study. *Rheumatology* 2015;54:792-7.
30. Viswanathan M, Kahwati LC, Golin CE, Blalock SJ, Coker-Schwimmer E, Posey R et al. Medication therapy management interventions in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(1):76-87.

Aportaci3n a la literatura científica

Este estudio utiliza la técnica Delphi para alcanzar el consenso entre farmacéuticos hospitalarios en la definici3n de un conjunto mínimo de datos, cuya recopilaci3n sencilla, sistemática y estandarizada permita unificar el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas (artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y psoriasis) que reciben agentes biol3gicos en España.

Introducci3n

El seguimiento farmacoterapéutico se entiende como una intervenci3n destinada a prevenir, detectar y resolver tanto resultados negativos de la medicaci3n (RNM) como problemas relacionados con la medicaci3n (PRM)¹. Requiere de la implicaci3n y compromiso del farmacéutico, en el ámbito ambulatorio y hospitalario, para responsabilizarse de la resoluci3n de las dificultades que, en este sentido, puedan referir los pacientes, interviniendo de manera continuada, sistematizada y oportuna. Se basa en la colaboraci3n activa con los pacientes y con el resto de los equipos asistenciales con el prop3sito de alcanzar no s3lo beneficios en términos clínicos y terapéuticos, sino también de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)¹.

El método DADER ofrece al farmacéutico pautas sencillas para hacer un seguimiento farmacoterapéutico sistematizado así como para diseñar un plan de actuaci3n con el paciente que promueva la continuidad de su intervenci3n en el tiempo². Este método ha sido ampliamente utilizado en la organizaci3n del seguimiento farmacoterapéutico, especialmente en el ámbito ambulatorio y en la atenci3n de los pacientes cr3nicos^{3,4}. Ini-

ciativas con prop3sitos similares se han llevado a cabo en diversas patologías como la hipertensi3n arterial, diabetes mellitus, artritis reumatoide, asma o depresi3n, entre otros, mediante las cuales se pretende que el farmacéutico conozca los aspectos fundamentales de los problemas de salud y de los medicamentos utilizados para su tratamiento^{5,6}.

A su vez, existe evidencia que demuestra que la sistematizaci3n de la intervenci3n del farmacéutico en el seguimiento de los pacientes cr3nicos es más efectivo y menos costoso que el seguimiento habitual, no sistemático, incluso en el ámbito de las residencias geriátricas donde, entre otros beneficios, contribuye a reducir significativamente el número promedio de medicinas prescritas a los ancianos polimedicados⁷.

Recopilar sistemáticamente los datos relativos a la medicaci3n que reciben los pacientes atendidos y seguidos en el hospital, unificar las diferentes metodologías de seguimiento farmacoterapéutico coexistentes, reorganizando las actividades que incluyen, optimizando los recursos disponibles y priorizando sus funciones básicas, contribuiría a mejorar sustancialmente el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes en el hospital⁸. Adicionalmente, serviría para promover la difusi3n del rol del farmacéutico en las funciones clínicas en el ámbito hospitalario.

Los individuos afectados por enfermedades inflamatorias cr3nicas como son la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o psoriasis, requieren de una atenci3n minuciosa a la medicaci3n que reciben, especialmente en las formas más severas de la enfermedad y cuando los regímenes terapéuticos son más complejos^{9,10}. Disminuir la variabilidad en el uso de agentes biol3gicos así como vigilar la adherencia al tratamiento con los mismos es fundamental si el prop3sito es lograr el control 3ptimo de la patología, recuperar la capacidad funcional de los pacien-

tes, mejorar su CVRS a la vez que se disminuye la tasa de riesgo-beneficio del tratamiento, se mantienen al mínimo los costes farmacológicos y se procura equidad en el acceso a las alternativas terapéuticas disponibles¹¹.

El estudio que se describe a continuación surge de la necesidad expresada por farmacéuticos hospitalarios de contar con un conjunto mínimo de datos, cuya recopilación sencilla, sistemática y estandarizada permita unificar la práctica farmacéutica en el hospital y el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que reciben agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias. Dado que su estandarización requiere de un acuerdo amplio entre los principales destinatarios de la idoneidad y factibilidad de los datos a recoger, se propone la técnica Delphi de consenso, y se explora la oportunidad de incorporar dichos datos en una herramienta electrónica especialmente diseñada.

Métodos

Para establecer el grado de acuerdo existente entre farmacéuticos de hospital en relación al conjunto

mínimo de información que ha de contemplarse en la estandarización del seguimiento farmacoterapéutico de pacientes que reciben agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas, se utilizó la técnica Delphi y se siguieron una serie de pasos que se muestran en la Figura 1.

La técnica Delphi consiste en un proceso iterativo de consulta que se utiliza cuando se pretende lograr un punto de vista común sobre diversos aspectos de un mismo problema para definir líneas de actuación posibles¹². Las rondas de consulta se realizaron por email y fueron diseñadas para cumplir con cuatro requisitos fundamentales e inherentes a la técnica¹³. Primero, las rondas de consultas sucesivas hicieron posible la comprobación reiterada y sistemática de las opiniones de los panelistas. La comunicación por email permitió llegar a participantes localizados en áreas geográficas distantes, facilitar la participación al poder responder al cuestionario en el momento del día más oportuno para cada participante, mantener la confidencialidad de las respuestas y reducir la influencia de aquellos individuos más dominantes sobre el resto del grupo. Por último, la devolución contro-

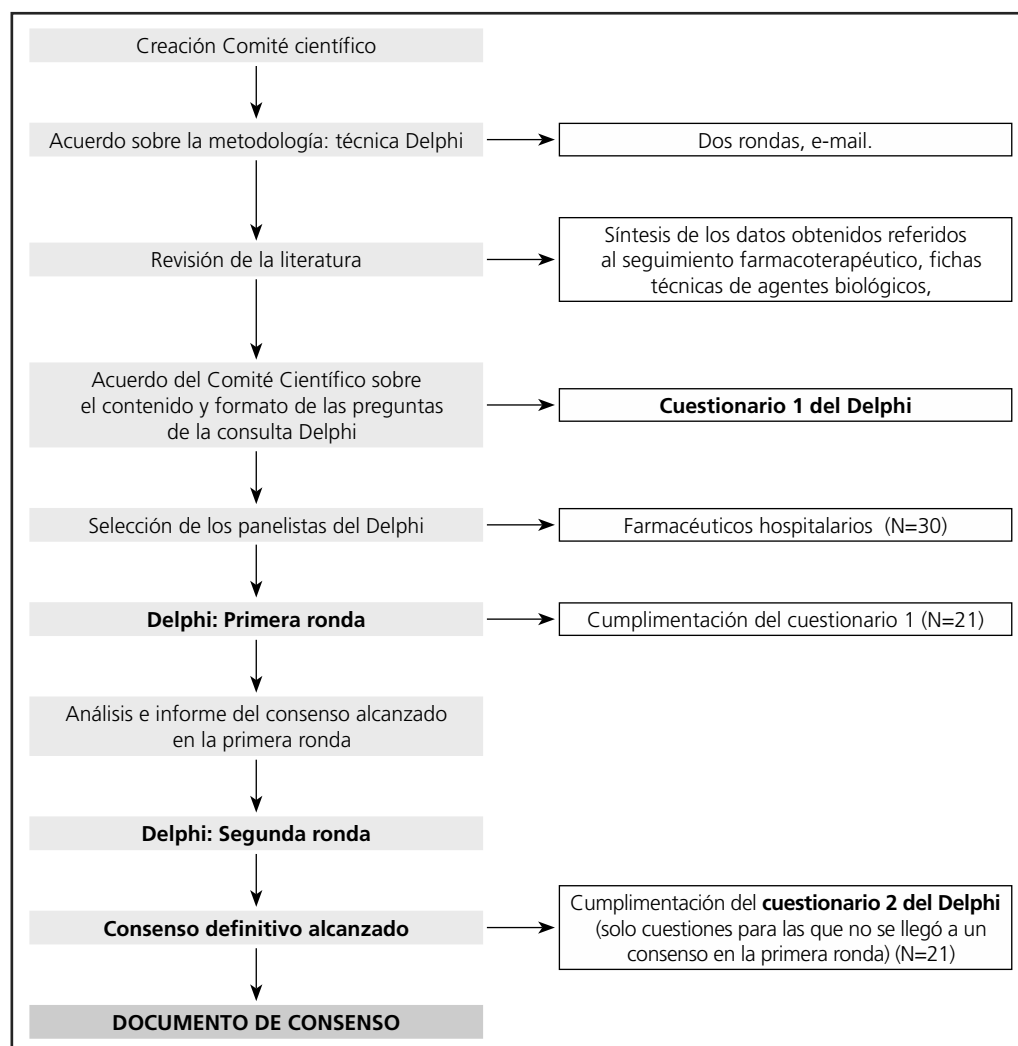


Figura 1. Esquema del proyecto.

lada de las respuestas en la segunda ronda minimizó el efecto de grupo y permitió la agregación estadística de grupos con respuestas similares.

La técnica Delphi se emplea ampliamente en el ámbito sanitario, particularmente en estudios que procuran explorar el alcance potencial de implementar políticas¹⁴, conocimientos¹⁵, procedimientos¹⁶ y nuevas tecnologías de la salud¹⁷.

Comité científico

Se creó un comité científico para el proyecto constituido por cinco farmacéuticos hospitalarios con experiencia en el empleo de agentes biológicos desde su introducción, por primera vez, en el sistema de salud en España; expertos en el manejo terapéutico de pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas; conocedores de las necesidades en seguimiento farmacoterapéutico de este colectivo por la experiencia transmitida por sus equipos de trabajo; promotores de actividades de investigación, educación y divulgación en sus centros de trabajo, y con responsabilidad de decisión respecto a la implementación de nuevas tecnologías y procedimientos en sus ámbitos de actuación profesional. Un rasgo distintivo de los miembros del comité científico fue su activa participación en iniciativas de carácter académico, político e institucional en el tema de interés a través de las sociedades científicas, y en todo el país.

El comité científico fue el responsable de supervisar el desarrollo del proyecto, de valorar la correcta utilización de la información recopilada en la revisión de la literatura para la elaboración del cuestionario que se utilizaría en el Delphi, de definir sus características, facilitar la identificación de los panelistas, interpretar sus resultados y favorecer su divulgación.

Revisión de la literatura

Se revisó la literatura referida a las características del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes tratados con agentes biológicos así como de las herramientas diseñadas para sistematizar y estandarizar dicho seguimiento. Se hallaron 7 publicaciones de las que se ha podido extraer informaciones sobre: los elementos que han de constituir una herramienta de seguimiento farmacoterapéutico, principales características de una guía para la recopilación y almacenamiento de datos en el seguimiento farmacoterapéutico, principales oportunidades para la optimización del seguimiento farmacoterapéutico y consensos en el manejo de enfermedades sistémicas inflamatorias para su seguimiento farmacoterapéutico. Asimismo se identificaron 7 publicaciones sobre Calidad de Vida Relacionada con la Salud, preferencias por el tratamiento y satisfacción con el tratamiento de los pacientes con enfermedades inflamatorias. Finalmente se revisaron las fichas técnicas de los agentes biológicos

con indicación en el tratamiento de las enfermedades de interés.

Contenidos de la consulta Delphi: cuestionarios

A partir de los hallazgos de la revisión de la literatura y de las recomendaciones del comité científico, se construyó una versión preliminar del primer cuestionario que se utilizaría en la consulta Delphi.

Esta versión fue valorada por un grupo de cinco farmacéuticos hospitalarios independientes, seleccionados por el comité científico y que no participarían en la consulta posterior, para establecer la idoneidad de las cuestiones propuestas para responder al objetivo del proyecto, la claridad en la redacción y la conveniencia de la escala de puntuación propuesta. Tras este testeo, el primer cuestionario quedó compuesto por 37 afirmaciones organizadas en 2 bloques de información, el primero hacía referencia al seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes, según se tratase de la primera visita al farmacéutico de hospital (14 afirmaciones) o de visitas sucesivas (17 afirmaciones) y de los datos a utilizar para medir los resultados del seguimiento farmacoterapéutico (6 afirmaciones), el segundo bloque exploraba el alcance y utilidad de una herramienta electrónica implementada para sistematizar la actuación farmacéutica en el hospital en los pacientes con agentes biológicos por enfermedades sistémicas inflamatorias (11 afirmaciones). Todas las cuestiones planteadas se redactaron en sentido positivo (afirmaciones) y se pidió a los panelistas que puntuaran su grado de acuerdo con las mismas en una escala Likert de 5 puntos (1=En total desacuerdo; 5=Totalmente de acuerdo).

El cuestionario de la segunda ronda incluyó aquellas cuestiones que no alcanzaron consenso en la primera. El segundo cuestionario fue personalizado para cada participante de tal modo que para cada cuestión se indicaba la puntuación otorgada por el mismo participante en la primera ronda, así como la puntuación de la mayoría de los demás participantes. Se pedía a los panelistas que valoraran la posibilidad de cambiar la puntuación previa para acercarse a la posición de la mayoría, o bien proponer los cambios que consideraran pertinentes en la cuestión planteada.

Selección de los panelistas para la consulta Delphi

Dado que la validez de los hallazgos del Delphi, depende fundamentalmente de la experiencia de las personas que responden a la consulta¹⁸, el comité científico del estudio propuso a un grupo de farmacéuticos hospitalarios en base a criterios de selección similares a los descritos para el comité científico. Se puso especial atención en que pertenecieran a hospitales de referencia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias sistémicas, moderadas y severas, con uso extenso de agentes biológicos, y que operaran en servicios de farmacia activos en el seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes.

Tamaño de la muestra

En relación al número de panelistas que debe participar en un Delphi, existe escasa coincidencia entre los autores sobre la cantidad mínima de participantes^{19,20}. Tomando como referencia otros consensos realizados^{21,22}, en este estudio se consideró que un mínimo de 20 panelistas sería suficiente, teniendo en cuenta su condición de conocedores exhaustivos de la práctica habitual.

Invitación y participación de los panelistas

Los miembros del comité científico indicaron una listado de personas idóneas a formar parte del panel de expertos del Delphi, que fueron contactados e invitados a participar en la consulta, tras haberles explicados los antecedentes y propósitos del estudio. Una vez hubieron aceptado participar, se les envió el primer cuestionario de la consulta, y dándoles dos semanas de plazo para responder. Si al cabo del tercer recordatorio semanal no se obtuvo respuesta, se consideró que los panelistas habían declinado su participación. Se procedió de igual modo en la ronda sucesiva. La primera ronda de consulta se realizó entre el 13 y el 27 de octubre de 2014 y la segunda ronda, entre el 17 y el 30 de noviembre de 2014. Los cuestionarios de ambas rondas fueron enviados y recopilados por correo electrónico, como archivo adjunto. Los panelistas permanecieron anónimos, unos a otros, durante todo el proceso de consulta.

Definición de consenso

Se consideró que se había alcanzado el consenso cuando el 75% o más de los participantes consultados puntuaron 1-2, denominado consenso rechazo, o 4-5, denominándose consenso acuerdo. Cuando el 75% o más de los participantes puntuaron 3, se consideró que la afirmación estaba en indeterminación. Si los participantes se distribuyeron entre las tres categorías de respuesta, sin alcanzar el 75% en ninguna de ellas, se consideró que no se había alcanzado el consenso en la cuestión propuesta.

Análisis de los datos

Tras revisar que todos los datos estaban correctamente recogidos en los cuestionarios, las puntuaciones dadas por los panelistas se incluyeron en una base de datos elaborada en Microsoft Excel 2007. Se calcularon las frecuencias y porcentajes de respuesta, describiéndose las puntuaciones otorgadas por el conjunto de los panelistas a cada cuestión planteada.

Resultados

Participaron 21 farmacéuticos hospitalarios de los 30 inicialmente invitados (tasa de respuesta: 70%) pertene-

cientes a hospitales de once comunidades autónomas. Entre la primera y la segunda ronda de consulta se alcanzó consenso en el 100% de las cuestiones planteadas. Fue necesario matizar dos afirmaciones para que se lograra el acuerdo en ellas en la segunda ronda. Las cuestiones planteadas así como los porcentajes de panelistas con puntuaciones entre 4 y 5 (parcial/totalmente de acuerdo) al final de la consulta Delphi se resumen en las Tablas 1 a 3.

Conjunto mínimo de datos a recoger en la primera visita al farmacéutico del hospital

De acuerdo con el consenso de los panelistas, en la primera visita han de recogerse, al menos, la fecha de nacimiento y el sexo del paciente (variables socio-demográficas) así como una serie de datos antropométricos, clínicos y de tratamiento (Tabla 1) que incluyen peso y altura, grado de autonomía, fecha del diagnóstico de la patología de base y servicio de derivación; si es la primera vez que recibe tratamiento con agentes biológicos (paciente naïve), su tratamiento actual y los tratamientos previos para la patología de interés, tanto con agentes biológicos como con otros principios activos. De acuerdo con la percepción de los panelistas, debe recogerse el detalle suficiente que permita valorar las pautas terapéuticas indicadas (principio activo, fechas de inicio y finalización, pauta y modo de administración, motivo de discontinuación).

Hubo acuerdo en la utilización del cuestionario EQ-5D y EVA para medir la percepción que refiere el paciente de su estado global de salud y el uso de cuestionarios específicos por patología tales como Psolife (Cuestionario CVRS en el paciente con psoriasis), IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), AsQol (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) o Qol-RA (Quality of Life Measure for Rheumatoid Arthritis).

Hubo consenso en un conjunto mínimo de recomendaciones que debía hacer el farmacéutico de hospital en esta visita, incluyendo una explicación de la indicación y del tiempo de respuesta esperado con el fármaco biológico, pautas preventivas y de actuación ante posibles efectos adversos asociados al tratamiento biológico actual; principales contraindicaciones y precauciones a tener en cuenta con el uso del mismo e información práctica sobre la conservación y administración del medicamento, así como recordar fecha de las próximas citas (Tabla 1).

Conjunto mínimo de datos a recoger en las visitas sucesivas al farmacéutico del hospital

Existió acuerdo en que, en visitas posteriores y tomando como referencia la visita previa, se documentaran el peso del paciente y el grado de autonomía para detectar cambios significativos en los mismos que precisen revisar la indicación terapéutica; las modificaciones que se hu-

Tabla 1. Conjunto mínimo de datos a recoger y recomendaciones a realizar en la primera visita

| Datos | % de panelistas parcial/total acuerdo |
|---|---------------------------------------|
| Variables socio-demográficas: sexo y fecha nacimiento | 95,2 |
| Peso y altura | 95,2 |
| Grado de autonomía | 90,5 |
| Fecha del diagnóstico de la patología de base | 90,5 |
| Servicio de derivación a la farmacia de hospital | 85,7 |
| Condición de paciente naïve a agentes biológicos | 100 |
| Tratamiento actual no biológico | |
| • Principio activo | |
| • Fecha de inicio | 100 |
| • Pauta y modo de administración | |
| Tratamiento con agente biológico actual | |
| • Principio activo | |
| • Fecha de inicio | 100 |
| • Pauta y modo de administración | |
| Tratamiento previo, biológico y no biológico | |
| • Principios activos | |
| • Fecha de inicio y finalización | 100 |
| • Pauta y modo de administración | |
| • Motivo de discontinuación | |
| Puntuación cuestionario EQ-5D y EVA | 85,7 |
| Puntuación cuestionarios específicos | |
| • Psolife (psoriasis), | |
| • IBDQ (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), | 95,2 |
| • AsQol (espondilitis anquilosante), | |
| • Qol-RA (artritis reumatoide y artritis psoriásica) | |
| Recomendaciones sobre las precauciones a tener en cuenta antes de tomar la medicación | 100 |
| Recomendaciones | % de panelistas parcial/total acuerdo |
| Indicación y tiempo de respuesta del agente biológico | 90,5 |
| Recomendaciones ante posibles efectos adversos asociados al tratamiento biológico | 90,5 |
| Recomendaciones en poblaciones especiales asociadas al tratamiento biológico | 100 |
| Contraindicaciones / precauciones del tratamiento biológico | 90,5 |
| Interacciones farmacológicas del tratamiento biológico | 100 |
| Información práctica sobre la conservación y administración del agente biológico | 90,5 |
| Fecha de la próxima intervención (cita con el farmacéutico de hospital) | 100 |

bieran indicado en el tratamiento con agentes biológicos y con otros fármacos que recibe el paciente. Así mismo, verificar el seguimiento correcto de la indicación médica haciendo un recuento de dosis desde la visita anterior; comprobar la existencia, o no, de efectos adversos acontecidos con el agente biológico desde la última visita. La mayoría de los panelistas coincidió en que se midiera la CVRS tanto con el cuestionario genérico EQ-5D y su EVA como con cuestionarios específicos para cada patología en las visitas sucesivas, con el propósito de registrar su evolución en el tiempo del mismo modo que se consideró oportuno cumplimentar el cuestionario de Morisky-Green para monitorizar la adherencia al tratamiento. (Tabla 2)

Hubo coincidencia en que, en la segunda visita, se verificaran las precauciones que han de tenerse en el uso de los agentes biológicos mientras que una proporción de participantes (4,8%) alertó sobre la importancia de recopilar una cantidad equilibrada de datos a la vez que se garantiza su registro. En todas las visitas se ha acordado, por unanimidad, la necesidad de documentar las intervenciones realizadas por el farmacéutico.

Frecuencia de visitas

De acuerdo con las sugerencias de los panelistas en la primera ronda, la frecuencia de visitas dependería de si se trata de pacientes con tratamientos de larga dura-

Tabla 2. Conjunto mínimo de datos a recopilar en las visitas sucesivas

| Datos | % de panelistas parcial/total acuerdo |
|---|---------------------------------------|
| Peso del paciente | 90,5 |
| Grado de autonomía | 85,7 |
| Precauciones relativas al uso del agente biológico | 85,7 |
| Cambios en el tratamiento actual con agentes no biológicos | 100 |
| Cambios en el tratamiento biológico | 100 |
| Revisión de la toma de las dosis previstas desde la visita anterior | 100 |
| Eventos adversos acontecidos con el agente biológico desde la última visita | 100 |
| Puntuación cuestionario de CVRS GENÉRICO: EQ-5D y EVA | 76,2 |
| Puntuación cuestionarios específicos de CVRS | |
| • Psolife (psoriasis) | |
| • IBDQ (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) | 85,7 |
| • AsQol (espondilitis anquilosante) | |
| • Qol-RA (artritis reumatoide y artritis psoriásica) | |
| Adherencia al tratamiento (Cuestionario de Morisky-Green) | 81,0 |

ción, sin cambios y enfermedad controlada, o de pacientes naïves, o en fases iniciales de un nuevo tratamiento, o con cambios recientes en el mismo. Hubo consenso, en la segunda ronda, en que una visita cada seis meses sería apropiada en el primer supuesto, y cada tres meses en los escenarios últimos (95,2%). En la redacción de este aspecto, se matizó que la recomendación sobre la frecuencia con que debe citarse a un paciente sería orientativa prevaleciendo el criterio profesional sobre esta recomendación.

Medidas para valorar los resultados de ordenar el seguimiento farmacoterapéutico

El correcto seguimiento del tratamiento medido con el cuestionario de Morisky-Green, en el transcurso del

tiempo, así como el número de intervenciones del farmacéutico hospitalario en cada visita, sea solicitando una revisión del tratamiento por el médico responsable, brindando información específica o haciendo recomendaciones concretas para el adecuado uso de los agentes biológicos al paciente, se reconocieron por unanimidad como medidas factibles para demostrar la optimización del seguimiento farmacoterapéutico en el hospital (Tabla 3). Se obtuvo también consenso en la relevancia de documentar la evolución del grado de autonomía del paciente, especialmente cuando pueda relacionarse con el uso de los agentes biológicos, así como de las puntuaciones obtenidas con el EQ-5D y su EVA y en los cuestionarios específicos de CVRS como indicadores de un seguimiento farmacoterapéutico más ordenado.

Tabla 3. Medidas para valorar los resultados de ordenar el seguimiento farmacoterapéutico

| Medidas | % de panelistas parcial/total acuerdo |
|---|---------------------------------------|
| Seguimiento de la posología prescrita en el tiempo (adherencia y persistencia en el tratamiento) | 100 |
| Número de intervenciones del farmacéutico hospitalario según requieran derivación al médico, o se realicen directamente sobre el paciente | 100 |
| Número de intervenciones del farmacéutico hospitalario por visita | 76,2 |
| Cambios en el grado de autonomía del paciente explicables por la acción del tratamiento con agentes biológicos | 85,7 |
| Evolución de la puntuación en el EQ-5D y en la EVA | 81 |
| Evolución de la puntuación en cuestionarios específicos | |
| • Psolife (psoriasis), | |
| • IBDQ (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), | 90,5 |
| • AsQol (espondilitis anquilosante), | |
| • Qol-RA (artritis reumatoide y artritis psoriásica) | |

Factibilidad de la recopilación del conjunto mínimo de datos en la práctica habitual de la farmacia hospitalaria

En la primera ronda, sólo el 57,1% de los participantes estuvo parcial/totalmente de acuerdo con la factibilidad de recoger el conjunto de datos propuestos en la práctica habitual de la farmacia hospitalaria. Varios participantes destacaron la importancia de contar con una herramienta electrónica que estuviera integrada en el programa informático del hospital y que, en las visitas de seguimiento, sólo se documentaran los cambios que se hubiesen producido desde la visita anterior. Incluyendo estas consideraciones, en la segunda ronda, el 95% de los panelistas estuvo en parcial o total acuerdo con la factibilidad de la recopilación del conjunto de datos sugerido.

Objetivos a cumplirse con la definición de un conjunto mínimo de datos a recopilarse en la farmacia del hospital

El 100% de participantes estuvo parcial/totalmente de acuerdo con que el objetivo de definir un conjunto mínimo de datos, integrados en una herramienta electrónica en la plataforma informática del hospital debía ser la estandarización del seguimiento del tratamiento con agentes biológicos del paciente con una enfermedad inflamatoria sistémica crónica. Alcanzar un objetivo de esta naturaleza debería contribuir a la optimización de la calidad de la asistencia sanitaria que se brinda a este colectivo de pacientes.

Utilidad de una herramienta electrónica de seguimiento farmacoterapéutico

Un total de diez cuestiones hacían referencia a la utilidad de una herramienta electrónica que recogiera este conjunto mínimo de datos para el seguimiento farmacoterapéutico. El 100% de los participantes indicaron que resolvería necesidades no cubiertas de la farmacia hospitalaria como es la estandarización del seguimiento farmacoterapéutico; facilitaría la toma de decisiones del farmacéutico hospitalario; ordenaría la recopilación de información relevante de manera consistente e independiente del usuario o del paciente; ayudaría a la detección precoz de los PRM; a prevenir más eficazmente la aparición de RNM, y daría lugar a la creación de un registro prospectivo del uso de fármacos biológicos en patologías concretas, permitiendo la documentación de cambios, incidencias o eventos relacionados con el tratamiento, la patología o el paciente.

Resultados percibidos por los pacientes del seguimiento farmacoterapéutico ordenado

La mayoría de participantes estuvo parcial/totalmente de acuerdo con que el seguimiento farmacoterapéutico,

ordenado y sistemático, contribuiría a mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento así como la percepción del estado de salud global. Intervenciones de este tipo harían posible un seguimiento más personalizado de cada individuo enfermo.

Discusión

El resultado de este proyecto es el consenso de farmacéuticos hospitalarios respecto a un conjunto mínimo de datos que ha de permitir ordenar, estandarizar y sistematizar el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes en tratamiento con agentes biológicos por enfermedades inflamatorias sistémicas en el entorno sanitario público español. Existe acuerdo en la idoneidad de su recopilación para responder a una necesidad aún no cubierta en la práctica de la farmacia de hospital, en su factibilidad, y en su posible contribución a optimizar la atención farmacéutica en este colectivo de pacientes. La sencillez del conjunto de datos que se proponen garantiza que puedan ser fácilmente recopilados en los diversos servicios de farmacia hospitalaria, haciendo posible la transferencia, comparación y análisis de los resultados obtenidos.

Diversos trabajos han aplicado la técnica Delphi para definir las características de distintos modelos de actuación farmacoterapéutica destinados a prevenir errores asociados a la medicación en poblaciones especialmente susceptibles. Es el caso de un panel de 50 expertos que estableció por consenso el conjunto de aspectos que debían considerarse a la hora de validar una prescripción médica pediátrica²³. Como resultado, se obtuvo un modelo de actuación farmacoterapéutica con una serie de ítems agrupados en tres niveles de complejidad: básico, intermedio y avanzado. Los ítems incluidos en el nivel básico del modelo comprendían variables sociodemográficas, como nombre, edad y sexo; antropométricas como peso y superficie corporal, y otras relativas a la adecuación de la prescripción, como son la idoneidad de la vía de administración, las dosis indicadas, y la comprobación de interacciones medicamentosas, entre otras. En otra publicación, un grupo de 19 expertos consensuaron los aspectos relativos a la seguridad de los formularios de prescripción que debían valorarse para reducir la incidencia de errores asociados a la medicación en neonatos y pacientes pediátricos²⁴. Tanto la metodología utilizada como los resultados obtenidos en estos trabajos son muy similares a los de este estudio.

Existe evidencia de los múltiples beneficios clínicos⁹, terapéuticos⁸, en resultados en salud percibidos por los pacientes²⁵ y económicos⁷, derivados de un adecuado seguimiento farmacoterapéutico.

En este sentido, se ha demostrado que la actuación proactiva del farmacéutico de hospital no solo contribuye a identificar y prevenir efectivamente problemas relacionados con la medicación, tanto durante el ingreso

en el hospital como al alta y durante el seguimiento posterior, sino que su intervención permite reducir el tiempo de estancia en el hospital, los reingresos y la aparición de enfermedades secundarias^{26,27}.

Por otra parte, es necesario demostrar el valor añadido que aporta la sistematización y estandarización del seguimiento de los pacientes a los cuidados sanitarios que se les brindan.

Los expertos entendieron que la demostración de las variaciones que se produjeran en la actitud del paciente frente al tratamiento y que se reflejaran en las visitas sucesivas, así como el registro del número y naturaleza de las intervenciones que el farmacéutico hospitalario hiciera para orientar, organizar o subsanar los tratamientos con agentes biológicos han de servir como medidas de resultado de su intervención.

En esta línea, recientemente, un grupo de 26 panelistas acordaron un set de ocho indicadores de resultado de la actuación del farmacéutico de hospital entre los que se incluían el diseño de planes para el seguimiento farmacoterapéutico, la provisión de educación sobre la patología y la medicación, y la promoción de una actitud proactiva con el seguimiento del tratamiento en el paciente²⁸.

La inclusión de cuestionarios, tanto genéricos como específicos, para medir la CVRS como parte del conjunto mínimo de datos que ha de contemplarse en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con enfermedades sistémicas inflamatorias en tratamiento con agentes biológicos podría considerarse un rasgo distintivo de este consenso. Parece fundamental documentar los cambios que se producen en este resultado en salud como un indicador de la adecuación del tratamiento así como de la intervención farmacoterapéutica dado el importante compromiso de la CVRS en este colectivo de pacientes y la mejora significativa que experimentan con el uso de agentes biológicos²⁹.

El seguimiento farmacoterapéutico efectivo no solo contribuye a mejorar la CVRS, sino también otros resultados percibidos por los pacientes como son la adherencia al tratamiento y la satisfacción así como los costes de los cuidados sanitarios³⁰.

Sin embargo, los resultados de este estudio deben interpretarse en el contexto de sus limitaciones. La técnica Delphi permite estimar aquello que, en opinión compartida por el grupo de panelistas, parece más aceptable, reconocido y factible. No obstante, y tratándose de acuerdos relativos a los cuidados sanitarios, los resultados hoy obtenidos deberán revisarse y actualizarse en función de los hallazgos de la práctica habitual y del carácter dinámico y variable en el tiempo del fenómeno de la salud.

Finalmente, de acuerdo con los panelistas, la inclusión del conjunto mínimo de datos en una herramienta electrónica integrada en los sistemas informáticos de los hospitales facilitaría la sistematización de la recopilación

de los mismos, su estandarización y el registro continuado a lo largo del tiempo.

En conclusión, se ha definido un conjunto mínimo consensuado de datos a recoger para el seguimiento farmacoterapéutico sistematizado y estandarizado de pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas en tratamiento con agentes biológicos que promete facilitar la toma de decisiones, ordenar la recopilación de información relevante de manera consistente, ayudar a la detección precoz de los PRM y a prevenir más eficazmente la aparición de RNM, y permitir la creación de un registro prospectivo del uso de agentes biológicos en estas patologías.

Agradecimientos

Los autores agradecen muy sinceramente la participación de los siguientes profesionales y sus equipos de trabajo como panelistas en el Delphi: Amparo Burgos San José (Hospital General Universitario de Alicante), Carlos Codina Jané (Hospital Clínic), Luis Carlos Fernández Lison (Hospital de Cáceres), Cristina García Yubero (Hospital Infanta Sofía), M^a Ángeles González Fernández (Hospital La Paz), Ana Iglesias Lambarri (Hospital de Galdako), Alberto Jiménez Morales (Hospital Universitario Virgen de las Nieves), Palmira Jolonch Santasusagna (Hospital Lleuger Santa Tecla), Alicia Lázaro López (Hospital Universitario de Guadalajara), Amparo Lluch Colomer (Hospital Universitario Virgen del Rocío), Julio Martínez Cutillas (Hospital Vall d'Hebron), Alicia Martínez Hernández (Hospital Infanta Sofía), Emilio Molina Cuadrado (Hospital Torrecárdenas), Emilio Monte Boquet (Hospital Universitari i Politènic La Fe), Oihana Mora Atorrasagasti (Hospital de Galdako), Andrés Navarro Ruiz (Hospital General de Elche), Juan José Ortiz de Urbina-Glez (Hospital Virgen Blanca), Marisol Rodríguez Cobos (Hospital Universitario de Santiago (CHUS)), Amelia de la Rubia Nieto (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca), Ramón Sanmiguel Elcano (Hospital de Navarra), M^a José Vázquez Castillo (Hospital Universitario de Móstoles). También agradecen la colaboración del equipo de Outcomes'10 por su colaboración en el desarrollo del proyecto y en la redacción de este manuscrito.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado por Merck Sharp & Dohme (MSD)

Conflicto de intereses

Belén Aragón trabaja en MSD; los co-autores recibieron honorarios por su participación en el proyecto así como por la elaboración del manuscrito. No obstante, los autores declaran que tanto los resultados del proyec-

to como lo descrito en el manuscrito responde a su libre expresión, elaboración e interpretación de los hallazgos.

Referencias

1. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) [Accedido Diciembre 2015]. Disponible en http://adm.online.unip.br/img_ead_dp/35344.PDF
2. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Método Dader. Tercera edición 2007 [Accedido Diciembre 2015]. Disponible en <http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA%2FINAL%2DADER.pdf>
3. Fajardo PC, Baena MI, Alcaide Andrade J, Martínez Olmos J, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Adaptación del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005;3(3):158-64.
4. Marques LA, Galduróz JC, Fernandes MR, Oliveira CC, Beijo LA, Noto AR. Assessment of the effectiveness of pharmacotherapy follow-up in patients treated for depression. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(3):218-27.
5. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. [Accedido Diciembre 2015]. Disponible en http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/index.php?option=com_remository&Itemid=62&func=select&id=11
6. Machuca M, Parras M. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico en Hipertensión. [Accedido Diciembre 2015]. Disponible en http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_HIPERTENSION.pdf
7. Jódar-Sánchez F, Martín JJ, López del Amo MP, García L, Araújo-Santos JM, Epstein D. Cost-utility analysis of a pharmacotherapy follow-up for elderly nursing home residents in Spain. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(7):1272-80.
8. Silva-Castro MM, Tuneu I Valls L, Faus MJ. Revisión sistemática sobre la implantación y evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp*. 2010; 34(3):106-24.
9. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Rheumatol Clin*. 2011;7(5):284-98
10. Flick C, Farrell J. The Pharmacist's Role in Managing Rheumatic Diseases. *The Rheumatologist*, 2013. [Accedido Noviembre 2015]. Disponible en http://www.the-rheumatologist.org/details/article/5072381/The_Pharmacists_Role_in_Managing_Rheumatic_Diseases.html
11. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernández C, Dorantes-Calderon B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2015;54:1200-09.
12. Habibi A, Sarafrazi A, Izadyar S. Delphi Technique Theoretical Framework in Qualitative Research. *IJES* 2014;3(4):8-13.
13. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical Assess Res Eval*. 2007;12(10):1-8.
14. Meskill P, Murphy K, Shaw DG, Casey D. Insights into the use and complexities of the Policy Delphi technique. *Nurse Res*. 2014;21(3):32-9.
15. Concolino D, Degennaro E, Parini R, Fabry Delphi working group. Delphi consensus on the current clinical and therapeutic knowledge on Anderson-Fabry disease. *Eur J Intern Med*. 2014;25(8):751-6.
16. Mahmud I, Kelley T, Stowell C, Haripriya A, Boman A, Kossler I et al. A Proposed Minimum Standard Set of Outcome Measures for Cataract Surgery. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(11):1247-52.
17. Danial-Saad A, Kuflik T, Weiss PL, Schreuer N. Building an effective ontology for assistive technology. *Stud Health Technol Inform*. 2015;217:749-54.
18. Stewart BT, Gyedu A, Quansah R, Addo WL, Afoko A, Agbenorku P et al. District-level hospital trauma care audit filters: Delphi technique for defining context-appropriate indicators for quality improvement initiative evaluation in developing countries. *Injury*. 2016;47(1):211-9.
19. Von der Gracht H. Consensus measurement in Delphi studies. Review and implications for future quality assurance. *Technological Forecasting & Social Change* 2012;79:1525-36.
20. Akins RB, Tolson H, Cole BR. Stability of response characteristics of a Delphi panel: application of bootstrap data expansion. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5(1):37.
21. Phillips AC, Lewis LK, McEvoy MP, Galipeau J, Glasziou P, Hammick M, et al. A Delphi survey to determine how educational interventions for evidence-based practice should be reported: Stage 2 of the development of a reporting guideline. *BMC Medical Education*. 2014;14:159.
22. Chou AF, Nagykaldi Z, Aspy CB, Mold JW. Promoting patient-centered preventive care using a wellness portal: preliminary findings. *J Prim Care Community Health*. 2010;1(2):88-92.
23. Fernández-Llamazares CM, Hernandez-Gago Y, Pozas M, Cabañas MJ, Feal B, Villaronga M et al. Two round Delphi technique for the consensual design of a pediatric pharmaceutical care model. *Pharmacological Research*. 2013;68:31-7.
24. Cassar Flores A, Marshall S, Coridna M. Use of the Delphi technique to determine safety features to be included in a neonatal and pediatric prescription chart. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1179-89.
25. Armando P, Uema S, Solá N. Valoración de la satisfacción de los pacientes con el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005;3(4):205-12.
26. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(3):275-80.
27. Hellstrom LM, Bondesson A, Hoglund P, Midlov P, Holmdahl L, Rickhag E et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(7):741-52.
28. Fernandes O, Gorman SK, Slavik RS, Semchuk WM, Shalansky S, Bussiéres JF et al. Development of clinical pharmacy key performance indicators for hospital pharmacists using a modified Delphi approach. *Ann Pharmacother* 2015;49(6):656-69.
29. Giacomelli R, Gorla R, Trotta F, Tirri R, Grassi W, Bazzichi L et al. Quality of life and unmet needs in patients with inflammatory arthropathies: results from the multicentre, observational RAPSODIA study. *Rheumatology* 2015;54:792-7.
30. Viswanathan M, Kahwati LC, Golin CE, Blalock SJ, Coker-Schwimmer E, Posey R et al. Medication therapy management interventions in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):76-87.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

· Vázquez-Mourelle R, Carracedo-Martínez E. The influence of changes in hospital drug
· formulary on the prescription of proton pump inhibitors.
· Farm Hosp. 2017;41(1):49-67.

· Vázquez-Mourelle R, Carracedo-Martínez E. Influencia del cambio de la guía
· farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de
· protones. Farm Hosp. 2017;41(1):49-67.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

The influence of changes in hospital drug formulary on the prescription of proton pump inhibitors

Influencia del cambio de la guía farmacoterapéutica hospitalaria en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones

Raquel Vázquez-Mourelle¹ and Eduardo Carracedo-Martínez²

¹Assistant Manager. Galician Health Service. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, Galicia. Spain. ²Organizational Structure of Integrated Management System. Galician Health Service. Santiago de Compostela, Galicia. Spain.

Abstract

Objective: To analyze the impact of introducing omeprazole in the drug formulary of the Hospital de Barbanza on prescriptions made in hospital and out-of-hospital (Outpatient Units and Primary Care) for all Proton Pump Inhibitors (PPIs).

Material and methods: A 36-month retrospective descriptive study in a level I hospital. The basic units of work are Dose-Population-Day in the outpatient setting, and the Defined Daily Dose/stays-day for hospitalized patients; the proportion of DDDs for omeprazole vs. the rest of PPIs is used as measure of efficiency. For statistical analysis, we built a segmented regression model.

Results: In the outpatient units, there are statistically significant changes for pantoprazole and rabeprazole. The first drug, which was stable before the intervention, suffered an immediate decrease; rabeprazole, which was increasing before the intervention, presented a subsequent downward trend. In Primary Care, a statistically significant change was confirmed for pantoprazole, with a long-term decreasing trend. In hospitalization, statistically significant changes were observed for pantoprazole and omeprazole; the first one with an immediate decrease and a long-term tendency to decrease, while omeprazole experienced an immediate increase and long-term growth. The evolution of the omeprazole percentage vs. all PPIs showed increases in all three scenarios.

Conclusions: A shift to a more efficient prescription of PPIs was observed in all healthcare settings following the introduction of omeprazole in the hospital drug formulary. The

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto de introducir el omeprazol en el formulario del Hospital de Barbanza sobre las prescripciones intrahospitalarias y extrahospitalarias (consultas externas y atención primaria) de todos los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP).

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 36 meses en un hospital de nivel I. Las unidades básicas de trabajo son las dosis-habitantes-día en el ámbito extrahospitalario y las dosis diarias definidas/estancias-día para hospitalización; como medida de eficiencia se utiliza el porcentaje de DDD de omeprazol sobre el resto de IBP. Para el análisis estadístico construimos un modelo de regresión segmentada.

Resultados: En consultas externas sufren cambios estadísticamente significativos el pantoprazol y el rabeprazol; el primero, estacionado antes de la intervención, sufre una disminución inmediata; el rabeprazol, en crecimiento antes de la intervención, presenta una posterior tendencia decreciente. En atención primaria se constata un cambio estadísticamente significativo en el pantoprazol, con tendencia decreciente a largo plazo. En hospitalización se observan cambios estadísticamente significativos para el pantoprazol y el omeprazol; el primero con disminución inmediata y tendencia al decrecimiento a largo plazo; el segundo experimenta un aumento inmediato y crecimiento a largo plazo. La evolución del % de omeprazol respecto al total de IBP mostró aumentos en los tres escenarios. **Conclusiones:** Se observa un cambio hacia una prescripción de IBP más eficiente en todos los ámbitos asistenciales tras la introducción del omeprazol en la guía farmacoterapéutica del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquel.vazquez.mourelle@sergas.es (Raquel Vázquez-Mourelle).

Recibido el 15 de mayo de 2016; aceptado el 11 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10559



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Artículos published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

inclusion of efficient drugs, or the removal of those inefficient, can be a potentially useful tool in order to improve prescription profiles.

KEYWORDS

Omeprazole; Proton pump inhibitors; Hospital formulary; Hospital Pharmacy Unit; Drug prescriptions; Statistical regression analysis; Organizational efficiency; Hospital management; Public hospitals; Healthcare area with integrated management

Farm Hosp. 2017;41(1):49-67

Contribution by the study

The present article analyzes the effect on prescription by the inclusion of a new medication in the formulary of a hospital, regarding all drugs in the same therapeutic group; its scope is differentiated within 3 patient care levels: hospitalization (hospitalized patients), outpatient units (patients from hospital outpatient units) and Primary Care centres of referral (outpatients managed at their health centre).

This research intends to show the shift and evolution in the use of the whole group of Proton Pump Inhibitors as a consequence of the inclusion of omeprazole in the hospital formulary, and to verify if this behaviour is useful or in line for achieving a more efficient prescription.

We consider that this is a matter of high interest due to its novelty, given that no study in Spain has conducted any research about this effect, and therefore there is no scientific evidence at all about the consequences of the inclusion in the formulary of a new medication upon the use of the rest of the drugs in the same therapeutic group in our country, not only in the hospital setting, but also in the setting of hospital outpatient units and in Primary Care centres with the same hospital of reference where the intervention has been conducted.

Introduction

The hospital formulary is the list of all those drugs selected by the Pharmacy Committee from a specific hospital, that are available to be used in hospitalized patients; it is a measure for rational use by the National Health System. Some areas in the Primary Care setting have used this type of tool; however, these are presented as recommendations, and there is complete freedom for prescription outside it¹, even though some countries enforce its use in this level of care^{2,3}.

At the time of selecting the medications to be included in the formulary, the rule will be not considering the retail pharmacy price for said drugs⁴; however, it has been confirmed that there is a direct effect on the subsequent use of those medications after hospital discharge⁴. In countries other than Spain, it has been detected that hospital prescription will have an influence on Primary

hospital. La inclusión de medicamentos eficientes, o la retirada de ineficientes, puede ser una herramienta potencialmente útil para mejorar los perfiles de prescripción.

PALABRAS CLAVE

Omeprazol; Inhibidores de la bomba de protones; Guía hospitalaria; Servicio de Farmacia Hospitalaria; Prescripción de medicamentos; Análisis estadístico de regresión; Eficiencia en la organización; Gestión hospitalaria; Hospitales públicos; Área sanitaria de gestión integrada.

Farm Hosp. 2017;41(1):49-67

Care^{5,6}, which seems to have a direct association with hospital discharge reports and prescriptions at Outpatient Units⁷. Other studies have assessed the influence of a change in the formulary upon out-of-hospital prescriptions⁴, but none has been conducted in Spain.

In our country, pharmaceutical expenses have reached in recent years around 10,000 million euros per year at outpatient level⁸ and around 4,000 million at hospital level, which will become over 6,000 million in 2015 if the new due to the inclusion of the new drug therapies against the Hep hepatitis C virus are included⁹. These issues lead to conduct a specific monitoring of the evolution in pharmaceutical services provided by the Galician Health System (SERGAS), as well as by other Autonomous Communities. And one of the indicators used to determine prescription efficiency is the Proportion of Omeprazole over the rest of Proton Pump Inhibitors (PPIs), because this is considered the IBP of choice due to its superior efficiency. The healthcare areas, or Organizational Structures of Integrated Management (EOXI) from the SERGAS, are the peripheral executive management agencies that integrate Primary Care and Hospital Care¹⁰.

Considering a Health System that consists of two levels of care, it seems essential that, at the time of selecting a medication to be included in the hospital formulary, its price and its potential impact on the outpatient setting should also be taken into account. This aspect is particularly relevant when this inclusion is considered only due to the price reductions negotiated within the hospital, because this could represent an additional cost if the overall balance is damaging for the Health System as a whole.

On June, 2014, the omeprazole molecule was included in the formulary of the *Hospital de Barbanza* (Galicia, Spain); so far, only pantoprazole and esomeprazole were available in the formulary (the latter was restricted for patients with a nasogastric tube). At that time, the cost in Spain of an omeprazole DDD was approximately 10 times lower than the DDD for any other PPI¹¹.

The objective of our study was to analyze the impact of omeprazole introduction in the formulary of the *Hospital A Barbanza* on hospital (hospitalization) and out-of-hospital prescriptions (outpatient units and Primary Care), in the overall Proton Pump Inhibitor therapeutic group.

Methodology

In Spain, the public healthcare insurance implemented covers practically the whole population. The present research paper is focused on a hospital from the SERGAS network; namely a Level I regional hospital¹² located in the town of Ribeira within the A Coruña province, with an assigned population of 64,287 inhabitants in 2014, and 64,655 in 2015, and four Primary Care centres of referral: A Pobra de Caramiñal (9,186 inhabitants), Boiro (18,925 inhabitants), Porto do Son (8,692 inhabitants) and Ribeira (27,852 inhabitants). With 81 beds, the evolution of its occupancy rate has been of 86.16% in 2013, 80.80% in 2014 and 81.92% in 2015.

The Defined Daily Doses (DDDs) for each PPI were the basic work units; these allowed us to analyze the monthly time sequences of use of each molecule evaluated. It is defined as the assumed mean daily dose of a medication, when used for its main indication. DDDs, according to the anatomical classification of medications¹³, are in continuous review by the WHO¹⁴. The following DDD equivalences were determined: omeprazole (DDD 20 mg), pantoprazole (DDD 40 mg), lansoprazole (DDD 30 mg), rabeprazole (DDD 20 mg) and esomeprazole (DDD 30 mg), both for oral and parenteral formulations.

The use of DDDs allows us to conduct comparative studies of use, regardless of variations in price and in the weight contents of each pharmaceutical form. Generally, the number of DDDs used in an area or centre is expressed, in descriptive studies, per 1,000 inhabitants and per day: this is called the Day Inhabitant Dose (DID). This parameter offers an approximate volume of the population treated daily with the normal dose of a specific drug, and therefore its use allows to expose any differences in therapy practices.

In the outpatient setting, the mean use is expressed in DIDs, as already mentioned; this measure will be used for the analysis in Outpatient Units and Primary Care. However, DDD per 100 hospital stays and day¹⁵ (DDD/stays-day) will be used for calculating the use in hospital for in-patients, and this will provide an estimate of the likelihood for a patient to be treated with a specific medication during hospital stay, or in other words, the proportion of hospitalized patients treated with a specific drug during their hospitalization. These two units, DID and DDD/stays-day, are the ones we have used for statistical calculation.

We have differentiated three forms of care (Outpatient Units, Primary Care, and Hospitalization), and in all of them, the efficiency measure used has been the percentage or proportion of omeprazole DDD over the total DDD of all PPIs prescribed; we represent this as: %DDDomeprazole/DDDtotalPPI.

Regarding the timeframe, a descriptive study was conducted during 36 months, from January, 2013 to

December, 2015. The change in the hospital formulary by the inclusion of the omeprazole molecule was implemented on June, 6th, 2014; and therefore this analysis covers a similar period before and after the intervention.

Data regarding dispensing and acquisitions charged against the SERGAS were obtained from the official corporate information systems:

a. All dispensing conducted by the community pharmacies in the healthcare area linked with the prescriptions conducted by physicians from any of the four Primary Care services in the area of referral by the hospital and its outpatient units.

The information was obtained from the Pharmacy Service Information System, as number of packages dispensed each month, transformed into DDD per month, and subsequently into monthly DIDs.

b. Of all dispensing conducted by the Pharmacy Unit in the *Hospital A Barbanza*, using the Pharmacy Service Information System database, which provides the number of packages used, transformed into DDD per month, and subsequently into DDD/stays-day.

For statistical analysis, we built a segmented regression model of interrupted time series¹⁶. The intervention studied was the inclusion of the omeprazole molecule in the formulary of the previously mentioned hospital.

In this analysis, the dependent variable was DID or DDD/stays-day, or the %DDDomeprazole/DDDtotalPPI of the different PPIs per month; and the independent variables were:

- Time from the start of the study, which shows the time trend previous to the change in the hospital formulary (or intervention).
- A binary variable that takes the value of 0 before and of 1 after the change in the formulary, which would show the immediate change after the intervention.
- A time variable since the change in the formulary, which took the value of 0 before the intervention, and afterwards the values of 1,2,3... that would show the change in trend at long term.

The segmented regression model will conduct 2 regression lines, one with data before the change in the formulary, and the other with subsequent results data after the change in the formulary: .As result it provides 4 coefficients (when DID is mentioned, it can be extrapolated to DDD/stays-day or %DDDomeprazole/DDDtotalPPI):

1. Intercept. It is the cut-off point of the first line with the Y axis; it represents the value of DID estimated by regression method at the start of the study. If the coefficient was not statistically significant (SS), the conclusion could be that the value of DID was not different from zero at the start of the period of study.
2. Trend previous to the change in the formulary. It is the slope of the first line; it represents the increase or decrease value in DID values before the change. If

the coefficient was not SS, the conclusion could be that there was neither increase nor decrease before the change. If the coefficient was positive and SS, the conclusion could be that DID values were increasing before the intervention; and if the coefficient was negative, that DID values were decreasing before the change.

3. Immediate impact of the change in the formulary. This is the difference between the end of the first line and the beginning of the second line; it represents the leap or immediate reduction in DID values. If the coefficient was not statistically significant, the conclusion could be that there was no leap or immediate reduction in values. If the coefficient was positive and SS, the conclusion could be that DID values have experienced an immediate leap, and if it was negative, that DID values have experienced an immediate reduction.
4. Change in trend after the change in the formulary. This is the difference between the slope in the second line and the slope in the first one, which represents the likely change in increase or decrease at long-term in DID values that could have occurred after the intervention regarding the increase or decrease rate before the change. If the coefficient was not SS, the conclusion could be that there has been no modification in the decrease or increase at long term in their values. If the coefficient was positive and SS, the conclusion could be that, after the change in the formulary, DID values have started increasing at a faster rate (if they were increasing or stable before the intervention) or decrease at a lower rate (if they were decreasing or stable before the change).

As measure for statistical model adjustment, we used the R^2 value.

Results

First setting: Outpatient Units

Figure 1 shows the evolution over time of the DID values for the different PPIs for medical prescriptions conducted for outpatient dispensing by hospital physicians; it stands out that the DID values for pantoprazole experienced a first sharp decrease and subsequently showed a slight increasing trend.

Segmented regression of DID data for the different PPIs in Outpatient Units showed a mean R^2 of 0.346. Its results (Table 1.a) show that the use of pantoprazole was stationary before the change in the formulary, and experienced a sharp SS decrease afterwards, followed by a slight increase at long-term, also significant. The use of rabeprazole before the change showed a SS increase, and did not experience an immediate change after the intervention, although its subsequent trend at long-term presents a significant decrease. Esomeprazole, which showed a significant reduction in its use before the change, did not show any SS changes. The remaining PPIs (omeprazole and lansoprazole) did not show SS values for the trend previous or after the change in the formulary.

Second setting: Primary Care

Figure 2 shows the evolution of the DID values for different PPIs in Primary Care centres for which the *Hospital de Barbanza* is their referral centre.

Segmented regression of DID data from different PPIs for Primary Care showed a mean R^2 of 0.588. Their outcomes (Table 1.b) show that pantoprazole DID values did not

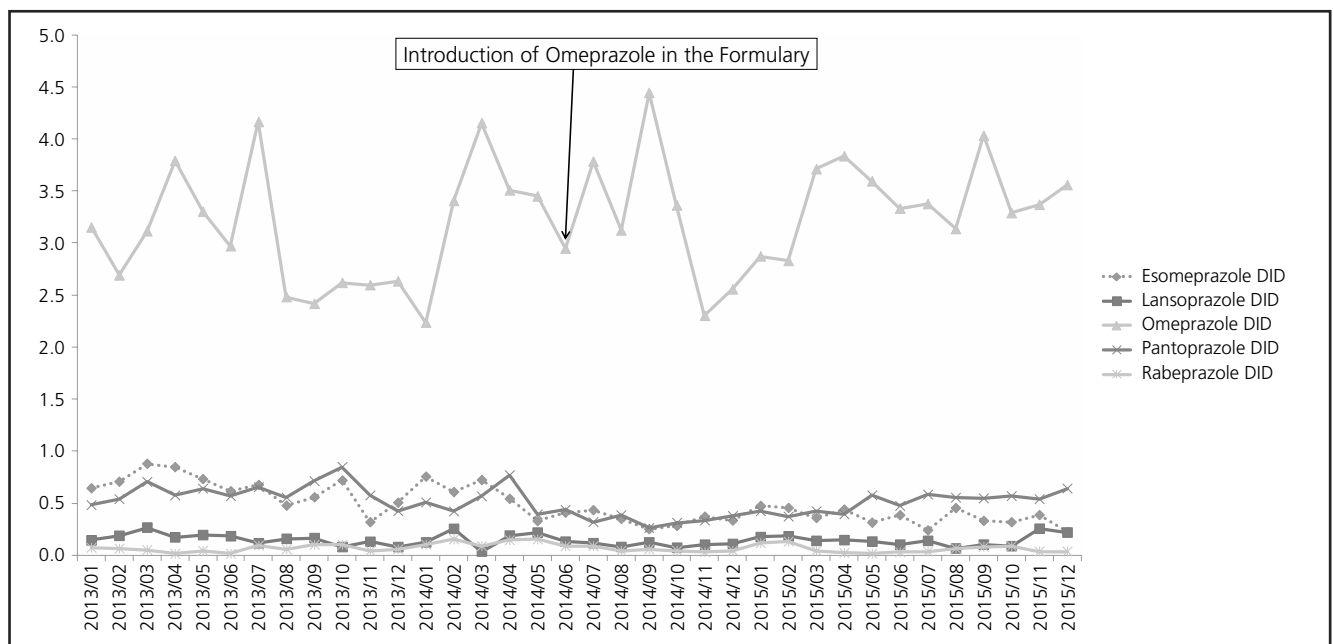


Figure 1. Evolution of DID values for PPIs in the Outpatient Units of the Hospital de A Barbanza, from January, 2013 to December, 2015.

Table 1. Results of the segmented regression analysis for the three settings studied, from January, 2013 to December, 2015.

| RESULTS OF SEGMENTED REGRESSION | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--|-------------|------------------|--------|-------------|------------------|--------|-------------|--------------------|--------|-------------------------------|
| Medication | Variable | Coefficient | CI 95% | p | Coefficient | CI 95% | p | Coefficient | CI 95% | p | DDDD/Stay-Hospitalization day |
| Pantoprazole | Intercept | 0.618 | 0.520 to 0.716 | <0.001 | 3.774 | 3.315 to 4.233 | <0.001 | 284.648 | 269.064 to 300.232 | <0.001 | |
| | Trend previous to the formulary change | 0.004 | -0.006 to 0.014 | 0.445 | 0.066 | -0.010 to 0.142 | 0.102 | 0.283 | -1.238 to 1.804 | 0.718 | |
| | Immediate impact of the formulary change | -0.272 | -0.399 to -0.145 | <0.001 | 0.567 | -0.045 to 1.179 | 0.079 | -32.813 | -53.277 to -12.349 | 0.004 | |
| | Change in trend after the formulary change | 0.020 | 0.008 to 0.032 | 0.003 | -0.124 | -0.210 to -0.038 | 0.008 | -4.143 | -6.134 to -2.152 | <0.001 | |
| Omeprazole | Intercept | 3.006 | 2.443 to 3.568 | <0.001 | 11.278 | 9.845 to 12.711 | <0.001 | 0 | -4.373 to 4.373 | 1 | |
| | Trend previous to the formulary change | 0.010 | -0.045 to 0.065 | 0.718 | 0.136 | -0.003 to 0.275 | 0.065 | 0 | -0.427 to 0.427 | 1 | |
| | Immediate impact of the formulary change | 0.05 | -0.734 to 0.744 | 0.990 | 1.003 | -0.879 to 2.885 | 0.304 | 17.249 | 11.506 to 22.992 | <0.001 | |
| | Change in trend after the formulary change | 0.05 | -0.068 to 0.078 | 0.887 | -0.075 | -0.257 to 0.107 | 0.430 | 2.856 | 2.297 to 3.415 | <0.001 | |
| Lansoprazole | Intercept | 0.181 | 0.126 to 0.236 | <0.001 | 3.459 | 3.118 to 3.800 | <0.001 | | | | |
| | Trend previous to the formulary change | -0.002 | -0.008 to 0.004 | 0.365 | -0.043 | -0.076 to -0.010 | 0.016 | | | | |
| | Immediate impact of the formulary change | -0.040 | -0.111 to 0.031 | 0.281 | -0.355 | -0.802 to 0.092 | 0.130 | | | | |
| | Change in trend after the formulary change | 0.006 | -0.002 to 0.014 | 0.121 | 0.001 | -0.042 to 0.044 | 0.988 | | | | |
| Rabeprazole | Intercept | 0.026 | -0.005 to 0.057 | 0.124 | 1.439 | 1.284 to 1.594 | <0.001 | | | | |
| | Trend previous to the formulary change | 0.06 | 0.002 to 0.010 | 0.001 | -0.001 | -0.026 to 0.024 | 0.958 | | | | |
| | Immediate impact of the formulary change | -0.58 | -0.101 to -0.015 | 0.11 | -0.093 | -0.267 to 0.081 | 0.302 | | | | |
| | Change in trend after the formulary change | -0.007 | -0.011 to -0.003 | 0.002 | -0.025 | -0.207 to 0.137 | 0.140 | | | | |
| Esomeprazole | Intercept | 0.769 | 0.659 to 0.879 | <0.001 | 2.184 | 1.902 to 2.466 | <0.001 | 1.372 | 0.743 to 2.001 | <0.001 | |
| | Trend previous to the formulary change | -0.016 | -0.028 to -0.004 | 0.007 | 0.008 | -0.043 to 0.059 | 0.747 | -0.014 | -0.075 to 0.047 | 0.661 | |
| | Immediate impact of the formulary change | -0.110 | -0.255 to 0.035 | 0.146 | -0.170 | -0.535 to 0.195 | 0.368 | -0.566 | -1.393 to 0.261 | 0.109 | |
| | Change in trend after the formulary change | 0.013 | -0.001 to 0.027 | 0.080 | -0.039 | -0.100 to 0.022 | 0.220 | 0.072 | -0.008 to 0.152 | 0.090 | |

Statistically significant if p<0.05

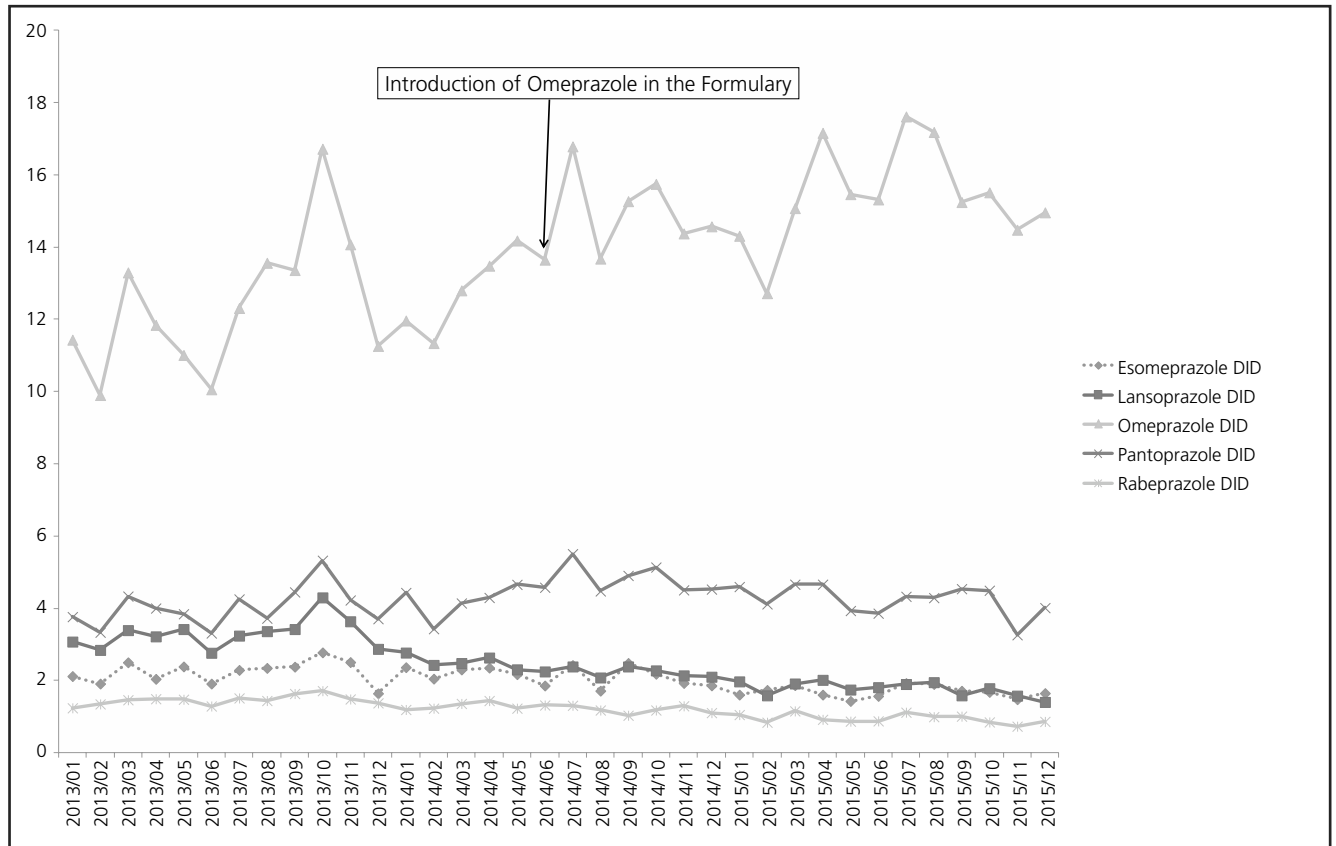


Figure 2. Evolution of DIDs per PPIs in the Primary Care centres from the area of referral by the Hospital de A Barbanza, from January, 2013 to December, 2015.

experience any SS increase or decrease before the introduction of omeprazole in the formulary; no change with immediate effect has been observed either. However, there was a change of trend after the intervention: the use of pantoprazole tended to decrease at longer term. Lansoprazole DIDs showed a decreasing trend before the change in the formulary, and afterwards no SS immediate change was perceived, nor any trend modification at long term. The other PPIs did not show any SS trends before the intervention, and no leaps or changes in trend subsequently.

Third setting: Hospitalization

In hospitalization, Figure 3 shows that after the formulary change, the use of pantoprazole at hospital level started to decrease, the use of omeprazole presented an increasing trend, and the use of esomeprazole continued stable.

The segmented regression of DDD/stays-day data showed a mean R^2 of 0.660. Its results (Table 1.c) showed that pantoprazole did not present any SS increase or decrease before the change in the formulary, but a statistically significant strong immediate reduction was observed after the intervention, as well as an alteration in the long-term trend regarding the use of pantoprazole which tends to decrease in a SS manner.

In the case of omeprazole, it was observed in a SS way that after its inclusion in the hospital formulary, there was an immediate increase in its use, as well as an increasing trend at long term. For esomeprazole, no previous trend was observed, and no significant change after the formulary modification was observed either.

%DDDomeprazole/DDDtotal PPI in the three settings

Regarding the percentage of the DDD of omeprazole compared with the total DDD for all PPIs, Figure 4 shows that, after the change, there is a clear increasing trend at hospital level, and an immediate leap at Outpatient Unit level, followed by a stable situation. In this last setting, the evolution of the average percentages of DID prescription of this molecule over the rest of PPIs during the period studied was 72.58%, reaching its highest peak on September, 2014 with 86.49% (Figure 4). In the prescriptions at the Primary Care setting, this average percentage was 58.14%, with an increasing evolution during the whole study.

Segmented regression showed a mean R^2 of 0.835. Its outcomes (Table 2) showed that after the intervention there was an immediate SS leap at hospital level, and subsequently a SS increasing trend at long-term. In

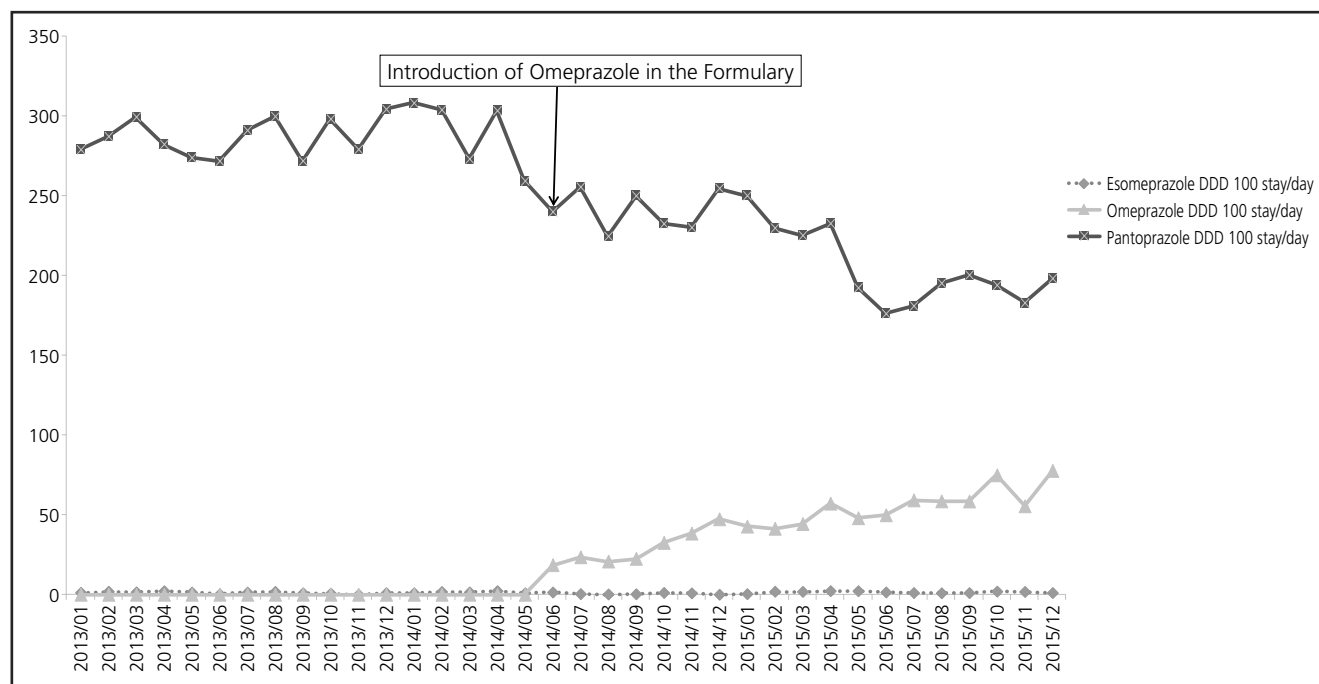


Figure 3. Evolution of DDD/stays-day for PPIs at the Hospital de Barbanza, from January, 2013 to December, 2015.

the Outpatient Units, there was an immediate SS leap after the intervention, but the subsequent trend at long term continued stable and was not SS. In Primary Care, the long-term trend before the intervention was already increasing in a SS manner, and no SS immediate leap was observed; however, there was a SS long-term change in terms of an acceleration of the increasing trend.

ady increasing in a SS manner, and no SS immediate leap was observed; however, there was a SS long-term change in terms of an acceleration of the increasing trend.

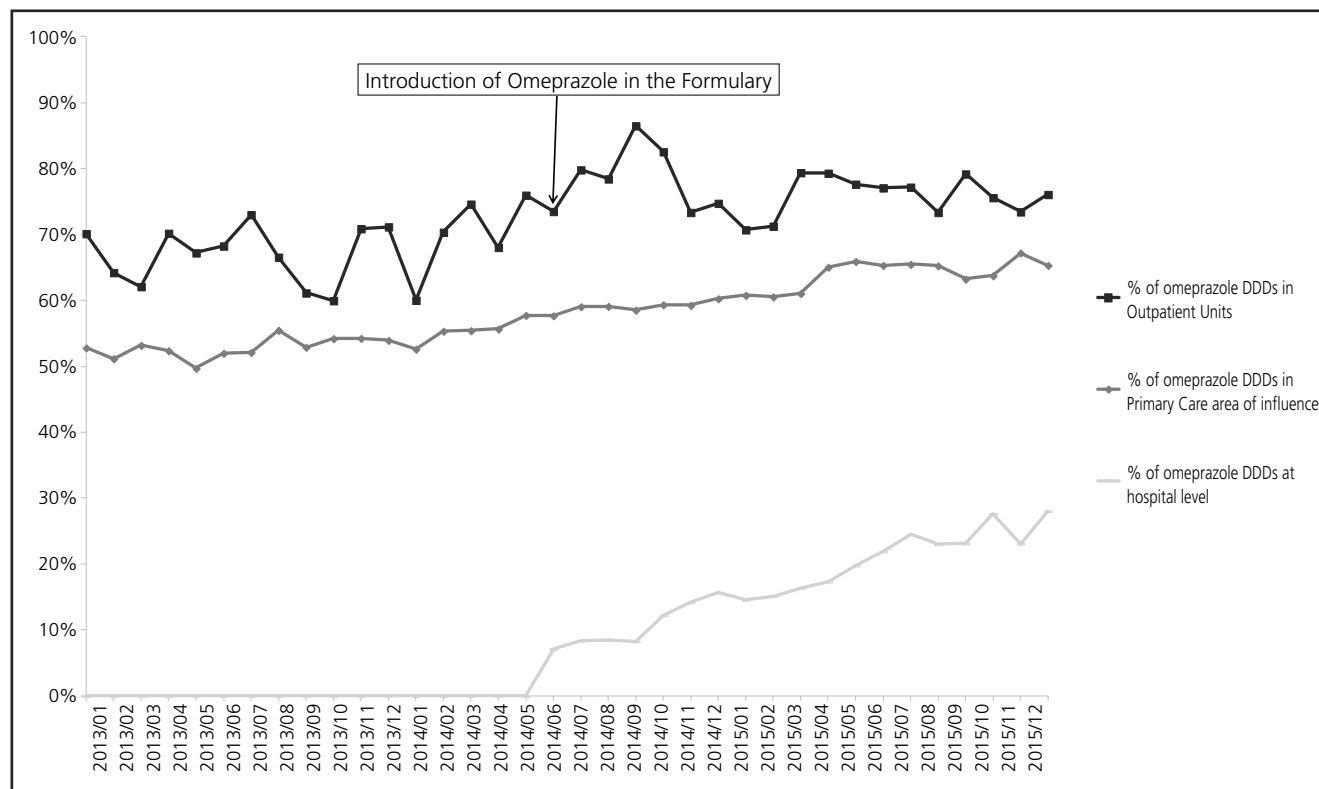


Figure 4. Evolution of the DDD percentage of omeprazole vs. the DDDs for PPIs in the three levels of care studied, from January, 2013 to December, 2015.

Table 2. Results of the Regression for the variable: DDD proportion of omeprazole over total DDD for PPIs.

| | Variable | Coefficient | CI 95% | <i>p</i> |
|---------------------------------|--|-------------|-----------------|----------|
| At Hospital Outpatient Units | Intercept | 0.653 | 0.610 to 0.696 | <0.001 |
| | Trend previous to the formulary change | 0.003 | -0.001 to 0.007 | 0.193 |
| | Immediate impact of the formulary change | 0.082 | 0.025 to 0.139 | 0.008 |
| | Change in trend after the formulary change | -0.005 | -0.011 to 0.001 | 0.122 |
| At Primary Care | Intercept | 0.509 | 0.495 to 0.523 | <0.001 |
| | Trend previous to the formulary change | 0.003 | 0.001 to 0.005 | <0.001 |
| | Immediate impact of the formulary change | 0.014 | -0.004 to 0.032 | 0.138 |
| | Change in trend after the formulary change | 0.002 | 0.001 to 0.004 | 0.034 |
| At Hospital Level | Intercept | 0 | -0.012 to 0.012 | 1 |
| | Trend previous to the formulary change | 0 | -0.002 to 0.002 | 1 |
| | Immediate impact of the formulary change | 0.058 | 0.042 to 0.074 | <0.001 |
| | Change in trend after the formulary change | 0.011 | 0.009 to 0.013 | <0.001 |

Statistically significant if $p < 0.05$

Discussion

In this study, a clear change is observed in PPI prescription after the introduction of omeprazole in the hospital formulary for prescriptions within and outside hospital, particularly for pantoprazole. In the first setting, this change is immediate and marked, with an immediate increase in the percentage of omeprazole, and with an increasing trend afterwards; in Outpatient Units, an immediate leap in the percentage of omeprazole is observed, but no change in increase trend at long term; and in Primary Care, this percentage does not present an immediate leap, but an increase in the rate of growth after the formulary change.

Regarding the use of each one of the PPIs, at hospital level it was observed that, after the introduction of omeprazole in the formulary, at the same time that there was an increase in the DDD/stays-day for omeprazole, there was a reduction in the ones for pantoprazole, while those for esomeprazole continued stable. The latter can be due to the fact that the use of esomeprazole was already restricted.

At Outpatient Unit level, no change in omeprazole DIDs was observed, but an immediate reduction in the ones for pantoprazole, as well as a change of trend for those of rabeprazole. The change observed in pantoprazole prescriptions might be explained by the shifts in its hospital prescriptions, that will finally end up as prescriptions after discharge; in the case of rabeprazole, its prescription rate is so low (mean DID of 0.067) compared with the rest of PPIs (mean DID for omeprazole: 3.225) that slight changes in the relative prescription for the other PPIs might have had a relative major displacement effect for this drug. The lack of change in omeprazole DIDs can be due to the high number of DDDs previous to the intervention in the formulary in Outpatient Units, compared with the DDDs at hospital level; for example,

on June, 2014, 2.947 omeprazole DIDs were used in Hospital Units, and 18.539 DDD/stays-day at hospital level; and if we consider that the hospital has 81 beds and 65,000 inhabitants, we can see that on June, 2014, 364 omeprazole DDDs were prescribed at hospital level, and 5,684 DDDs in Outpatient Units; therefore, the influence that the former can have on the latter is more limited than the influence that DDDs for pantoprazole can have at hospital and out-of-hospital level, where differences are not so marked.

There is no SS change in Primary Care physicians regarding omeprazole; however, there is a change in pantoprazole prescriptions: their DIDs don't show an immediate sharp decrease, but then there is a decreasing trend at long term. The explanation for this could be in the prescription induced from the Outpatient Units towards Primary Care^{17,18,19,21}. No fast change was observed in pantoprazole prescriptions in Primary Care, unlike in Outpatient Units; this could be due to the fact that omeprazole DIDs in Outpatient Units are extremely lower than omeprazole DIDs in Primary Care; specifically, in Outpatient Units, the omeprazole DIDs at June, 2014 were 2.947, and their mean during the study was 3,225, vs. the situation in Primary Care, where DIDs at June, 2014 were 13.647, and the mean DID during the study was 13.934.

Regarding the evolution of the proportion of omeprazole DDD regarding all DDD for PPIs, the study shows that there is an increase in all levels, which is immediate in hospitalization and Outpatient Units, and at longer term in Primary Care. Omeprazole is the PPI of choice, and therefore PPI prescription becomes more efficient in the three settings.

We haven't found any studies assessing what happens in different healthcare settings after the incorporation of a new PPI to the hospital medication formulary, with this approach as a longitudinal analysis of time series. We

have located one study about the impact of the change upon the formulary of a hospital on prescriptions, both at hospital discharge and at a time-point some months after hospitalization⁴, which evaluates withdrawing esomeprazole because its price is ten times higher than that for another PPI, and replacing it by a more efficient PPI. In this study, which analyzed 3 transversal points (before hospital admission, at discharge, and afterwards), it was found that before the change in the formulary, the majority of patients were taking esomeprazole at hospital discharge as well as some months afterwards, while after its withdrawal, its use was residual both at hospital discharge and some months afterwards, and efficient PPIs were most widely used.

We did not find any studies to analyze the effect of the formulary change upon prescription within hospital and out-of-hospital at the same time; we did find studies analyzing the effect of PPIs outside hospital after a change in the formulary; and other studies that found, like ours, that the change in the formulary was associated with changes in the use of the medication at hospital^{22,23}.

Pharmacy service should be managed transversally, because changes in the hospital guidelines will entail changes in prescription patterns. These changes should be assessed when price reductions become the driver for including new medications in the hospital formulary, because of their overall effect²⁴.

Our study is ecologic, and any causality relationship should be interpreted cautiously; however, previous studies have found said association²⁴. Another limitation could be the lack of reference to clinical variables; however, there is sufficient scientific evidence in this case about the fact that no PPIs present an efficacy superior to the rest for their approved clinical indications and if used in equally potent doses²⁵; therefore, no clinical variations should be expected. In terms of safety, there are no apparent differences in adverse effects²⁵.

On the other hand, it is worth mentioning that there has been no assessment of the evolution of the direct costs of medications, because one month after the inclusion of omeprazole in the formulary, there was a reduction in the price of PPIs²⁶, followed by a second one on October, 2015²⁷, and this represents an important confusion factor for the conclusion that any changes in this variable are exclusively a consequence of the intervention.

As a final conclusion, we can state that the inclusion of omeprazole in the hospital formulary has had an influence in PPI prescription patterns, both in hospitalization and in Outpatient Units and Primary Care, and this has led to a more efficient use of these drugs.

The inclusion of efficient medications in the formulary, or the withdrawal of inefficient drugs, can be a potentially useful tool and effective at long-term in order to improve the prescription profiles in all levels of care.

Contributions to Authorship

Raquel Vázquez Mourelle conceived the present article, and devised the methodological design of the analysis jointly with Eduardo Carracedo Martínez; Raquel Vázquez Mourelle conducted the exploitation, validation and transformation of hospitalization data, while Eduardo Carracedo Martínez did the same with Specialist and Primary Care Centres; both authors were jointly responsible for data analysis and interpretation in the three settings presented. Raquel Vázquez Mourelle was in charge of writing the article, while Eduardo Carracedo Martínez conducted a critical review of the different versions, with major intellectual contributions. Both authors have approved the final version of the manuscript.

Funding

None.

Acknowledgements

None.

Conflicts of Interest

Both authors hereby declare that there is no conflict of interests whatsoever.

References

1. Rigueira Garcia et al. Rigueira Garcia AI, Gomez Juanes V. [Set of indicators for the assessment of the degree to which drug therapy guide is followed in primary care]. *Rev Esp Salud Pública*. 2000 Jan-Feb;74(1):65-80
2. Godman B, Sakshaug S, Berg C, Wettermark B, Haycox A (2011) Combination of prescribing restrictions and policies to engineer low prices to reduce reimbursement costs. *Exp Rev Pharmacoecon Outcome Res* 11(1):121–129
3. Ramser KL, Sprabery LR, Hamann GL, George CM, Will A. Results of an intervention in an academic Internal Medicine Clinic to continue, step-down, or discontinue proton pump inhibitor therapy related to a tennessee medicaid formulary change. *J Manag Care Pharm*. 2009 May;15(4):344-50
4. Michael Due Larse, Anja Sparre Kristiansen. The influence of hospital drug formulary policies on the prescribing patterns of proton pump inhibitor in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*.2014; 70:859-865
5. Florentinus SR, Heerdink ER, van Dijk L, Griens AM, Groenewegen PP, Leufkens HG (2009) Is new drug prescribing in primary care specialist induced? *BMC Health Serv Res* 9:6.
6. Jones MI, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP, Seal R (2001) Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Fam Pract* 18(3):333–338
7. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what. *Fam Pract*.2003. 20(1):61–68
8. Raquel Vázquez-Mourelle, Carmen Durán Parrondo, Estrella López-Pardo y Eduardo Carracedo-Martínez. Eficiencia del programa de seguimiento farmacoterapéutico de antipsicóticos parenterales de acción prolongada en el área sanitaria de Santiago de Compostela. *Gac. Sanit*. 2016; 30(1):73-76.

9. Diario Farma. La página Web de gasto en medicamentos [página web]. Madrid: Ikaroa news and consulting. [27/04/2016] Disponible en: <http://www.diariofarma.com/gasto-farmacaceutico>
10. DECRETO 168/2010, de 7 de octubre, por el que se regula la estructura organizativa de gestión integrada del Servicio Gallego de Salud. Diario Oficial de Galicia nº 199 (15 octubre de 2010).
11. Resolución de 28 de diciembre de 2011, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos que se dispensen en oficinas de farmacia a través de receta médica oficial u orden de dispensación, sus precios de referencia, y se revisan los precios de referencia fijados por Orden SPI/3052/2010, de 26 de noviembre. Boletín Oficial del Estado, nº314, (30 de diciembre de 2011).
12. World Health Organization. Cost-Effectiveness Analysis [Monografía en Internet]. World Health Organization: Geneva; 2003 [citado el 25/04/2016]. Disponible en: http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf?ua=1
13. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. Boletín Oficial del Estado nº 264 (04 de Noviembre de 2003)
14. Who Collaboraing Centre for Drug Statistics Methodology Methodology [Base de datos en Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 1982 [16/12/2015; 20/04/2016] Disponible en : http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
15. D Capellá, JR Laporte. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de los medicamentos. JR Laporte, G. Tognoni. Los principios de epidemiología del medicamento. 2ª Edición. Masson Salvat Medicine; 2007. P 67-87.
16. A. K. Wagner, S. B. Soumerai, F. Zhang, D. Ross-Degnan. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2002. 27: 299-309
17. Díaz Grávalos GJ, Palmeiro Fernández G, Núnñez Masid E, Casado Górriz I. Opinion of primary care physicians from Ourense on various features of the pharmaceutical prescription. Rev Esp Salud Publica. 2001.75(4):361-73.
18. Pérez Gil S, Millas Ros J, López Zúñiga MC, Arzuaga Arambarri MJ, Aldanondo Gabilondo A, San Vicente Blanco R. Analysis of the induced prescription in a primary care region. Rev Calid Asist. 2010 Nov-Dec;25(6):321-6.
19. Barceló Colomer E, Grau Bartomeu J, Serre Delcor N, Salgado Pineda M, Martí Dillet M, Hidalgo Ortiz M. Prescripción inducida, grado de conformidad y...¿posibilidad de cambio en AP?. Aten Primaria. 2000. 26(4):231-8.
20. Ruiz De Velasco Artaza E, Unzueta Zamalloa L, Fernández Uria J, Santisteban Olabarria M, Lekue Alkorta I. Induced prescription in primary health care in area Bilbao. Aten Primaria. 2002. 29(7): 414-20.
21. Garzás Garzás MA, Casas Gálvez I. Dispensación de medicamentos con informes médicos. Farmacéuticos Comunitarios. 2011; 3(3): 108-110
22. Paul P. Cook, Michael Gooch, Shemra Rizzo. Reduction in Fluoroquinolone Use following Introduction of Ertapenem into a Hospital Formulary Is Associated with Improvement in Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to Group 2 Carbapenems: a 10-Year Study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011; 55 (12): 5597-5601
23. M Singh, AD Seftel. The impact of formulary replacement of sildenafil by vardenafil at a local VA hospital. International Journal of Impotence Research. 2008; 20: 188-191
24. Grimmsmann T1, Schwabe U, Himmel W. The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care--a large-scale follow-up study. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63(8):783-90
25. M Michael Wolfe. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders [Monografía en internet]. Filadelfia: Uptodate; 2013 [citado 16/04/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders>.
26. Orden SSI/1225/2014, de 10 de julio, por la que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado , nº 171 (14 de julio de 2014).
27. Orden SSI/2160/2015, de 14 de octubre, por la que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado , nº 249 (17 de octubre de 2015).

Aportación del estudio

El presente trabajo hace un análisis del efecto en la prescripción que tiene la inclusión de un nuevo medicamento en la guía farmacoterapéutica de un centro hospitalario respecto a todos los fármacos del mismo grupo terapéutico, diferenciando el alcance en 3 niveles asistenciales: hospitalización (pacientes ingresados), consultas externas (pacientes ambulatorios de consultas externas hospitalarias) y servicios de atención primaria de referencia (pacientes ambulatorios atendidos en el centro de salud).

La investigación pretende mostrar como es el viraje y evolución del uso en el conjunto de los Inhibidores de la Bomba de Protones consecuencia de la inclusión del omeprazol en el formulario, y verificar si este comportamiento ayuda o está alineada para conseguir una prescripción más eficiente.

Consideramos es un asunto de sumo interés por su novedad, ya que no hay ningún estudio en España que haya investigado este efecto, por tanto no existe evidencia científica alguna de las consecuencias que tiene la inclusión de un nuevo medicamento en dichas guías

en la utilización del resto de fármacos del mismo grupo terapéutico en nuestro país, no sólo en el ámbito de la hospitalización, tampoco en el ámbito de consultas externas (CCEE) del mismo centro, ni en los centros de atención primaria (AP) que tienen como referencia ese mismo hospital donde se ha realizado esta intervención.

Introducción

La guía farmacoterapéutica intrahospitalaria, formulario o petitorio de medicamentos, es el listado de aquellos fármacos seleccionados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica de ese centro hospitalario disponibles para utilización en pacientes ingresados; es una medida de uso racional en el Sistema Nacional de Salud. Si bien en el ámbito de la atención primaria (AP) algunas áreas han usado este tipo de herramienta, se presenta como recomendaciones, existiendo total libertad para la prescripción fuera de la misma¹, a pesar de que algunos países se utilizan en este nivel asistencial con carácter obligatorio^{2,3}.

A la hora de seleccionar los medicamentos a incluir en el formulario lo normal es no considerar el precio que di-

cho fármaco tiene en la oficina de farmacia⁴, sin embargo se ha constatado el efecto directo en seguir usando esos medicamentos tras el alta hospitalaria⁴. En países distintos de España se ha detectado como la prescripción que se realiza a nivel hospitalario tiene una influencia en AP^{5,6}, que parece tener relación directa con los informes de alta y prescripciones en consultas externas⁷ (CCEE). Otros estudios evalúan la influencia de un cambio en el formulario en las prescripciones extrahospitalarias⁴, pero ninguno en España.

El gasto farmacéutico en los últimos años en nuestro país ha rondado los 10.000 millones de euros anuales a nivel extrahospitalario⁸ y en torno a 4.000 millones a nivel intrahospitalario, que pasan a más de 6.000 millones en 2015 si se tiene en cuenta las nuevas terapias farmacológicas contra el virus de la hepatitis C⁹. Estas cuestiones hacen que en el Servicio de Salud de Galicia (SERGAS), al igual que en otras Comunidades Autónomas, se realice un seguimiento específico de la evolución de la prestación farmacéutica, donde uno de los indicadores utilizados para determinar la eficiencia de prescripción es el Porcentaje de Omeprazol sobre el resto de Inhibidores de la Bomba de protones (IBP) al considerarse éste el IBP de elección por ser el más eficiente. Las áreas sanitarias, o Estructuras Organizativas de Gestión Integrada (EOXI) del SERGAS, son las organizaciones periféricas de dirección ejecutivas que integran la AP y hospitalaria¹⁰.

Con la visión de un Servicio de Salud que integra dos niveles asistenciales, parece imprescindible que a la hora de seleccionar un medicamento para ser incluido en el peticionario hospitalario se tenga también en cuenta el precio y el impacto que tendría en la modalidad extrahospitalaria; especial trascendencia tiene este aspecto cuando esta inclusión se considera solo motivada por las bajadas de precio negociadas intracentro, pues podría representar un coste adicional al ser el balance global perjudicial para el conjunto del Servicio de Salud.

En junio de 2014 en el Hospital de Barbanza (Galicia, España) se incluyó en la guía farmacoterapéutica el principio activo omeprazol, estando disponibles en el formulario hasta entonces solamente el pantoprazol y el esomeprazol (éste restringido para pacientes con sonda nasogástrica). En aquel momento en España el coste de una DDD de omeprazol era aproximadamente 10 veces menor que una DDD de cualquier otro IBP¹¹.

El objetivo de nuestro estudio es analizar el impacto de la introducción de omeprazol en el formulario del hospital de A Barbanza sobre las prescripciones intrahospitalarias (hospitalización) y extrahospitalarias (CCEE y AP) en todo el grupo terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones.

Metodología

En España está instaurado un aseguramiento sanitario público que abarca prácticamente a toda la pobla-

ción. El presente trabajo de investigación se centra en un hospital de la red del SERGAS; se trata de un hospital comarcal de nivel I¹² situado en la localidad de Ribeira en la provincia de A Coruña, con una población adscrita en el año 2014 de 64.287 hab., y de 64.655 en el 2015, y cuatro servicios de AP de referencia: A Pobra de Caramiñal (9.186 hab.), Boiro (18.925 hab.), Porto do Son (8.692 hab.) y Ribeira (27.852 hab.). Con 81 camas, la evolución de su índice de ocupación ha sido del 86,16% en el año 2013, 80,80% en el año 2014 y 81,92% en 2015.

Las Dosis Diarias Definidas (DDD) de cada IBP son las unidades básicas de trabajo; nos permiten analizar las secuencias temporales mensuales de consumo de cada principio activo objeto de evaluación. Se define como la dosis media diaria supuesta de un medicamento cuando se usa en su indicación principal. Las DDD, según su clasificación anatómica de medicamentos¹³, están en continua revisión por la OMS¹⁴. Se establecen las siguientes equivalencias de una DDD: omeprazol (DDD 20 mg), pantoprazol (DDD 40 mg), lansoprazol (DDD 30 mg), rabeprazol (DDD 20 mg) y esomeprazol (DDD 30 mg), tanto para formulaciones orales como parenterales.

Manejar las DDD nos permite realizar estudios comparativos de consumo, independientemente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de cada presentación comercial. En general, en los estudios descriptivos el número de DDD consumidas en un área o centro se expresa por 1.000 habitantes y por día, denominada Dosis Habitante Día (DHD). Este parámetro nos aproxima al volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco, por lo que su uso permite poner de manifiesto diferencias en los hábitos terapéuticos.

En el ámbito ambulatorio el consumo medio se expresa en DHD como se ha dicho, medida que será utilizada para el análisis de CCEE y de AP. Sin embargo, para el cálculo del consumo en hospitales para pacientes ingresados, éste se expresa en forma de DDD por 100 estancias y día¹⁵ (DDD/estancias-día) que nos da una estimación de la probabilidad de que un paciente sea tratado con un determinado medicamento durante su estancia hospitalaria, o que es lo mismo, del porcentaje de pacientes hospitalizados tratados con un fármaco determinado durante su estancia. Estas dos unidades, DHD y DDD/estancias-día, son las utilizamos para el cálculo estadístico.

Diferenciamos tres modalidades asistenciales (CCEE, AP y hospitalización) y usamos en todas ellas como medida de eficiencia el porcentaje o proporción de DDD de omeprazol sobre el total de DDD de todos los IBP prescritos, que representamos como: %DDDomeprazol/DDDtotalIBP.

En cuanto al marco temporal, se realiza un estudio descriptivo retrospectivo durante 36 meses, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2015. El cambio en la

guía farmacoterapéutica del hospital con la inclusión del principio activo omeprazol se materializa el 6 de junio de 2014, por lo que el presente análisis comprende un periodo similar antes y después de la intervención.

Para obtener los datos de dispensaciones y adquisiciones con cargo al SERGAS se hace una explotación de los sistemas de información corporativos oficiales:

a. De todas las dispensaciones realizadas por las farmacias comunitarias del área sanitaria vinculadas a las prescripciones realizadas por facultativos médicos de alguno de los cuatro servicios de AP referencia del hospital y de CCEE del mismo.

La información se obtiene del Sistema de Información de Prestación Farmacéutica en forma de envases dispensados por cada mes, que se transforman en DDD mes y éstos a DHD mensuales.

b. De todos los consumos realizados por el servicio de farmacia del hospital de A Barbanza: a través de la explotación de la base de datos del Sistema de Información de Farmacia Hospitalaria que nos ofrece en número de envases consumidos, que se transforma en DDD mes y éstas a DDD/estancias-día.

Para el análisis estadístico construimos un modelo de regresión segmentada de series temporales interrumpido¹⁶. La intervención estudiada es la inclusión del principio activo omeprazol en el petitorio del hospital citado.

En este análisis la variable dependiente es DHD o DDD/estancias-día, o los %DDDDomeprazol/DDDtotalIBP de los distintos IBPs por mes, y las variables independientes son:

- El tiempo desde el inicio del estudio que refleja la tendencia temporal previa al cambio en la guía farmacoterapéutica (o intervención).
- Una variable binaria que tomó el valor de 0 antes y de 1 después del cambio en la guía, la cual mostraría el cambio inmediato tras la intervención.
- Una variable temporal desde el cambio en la guía que tomó el valor de 0 antes de la intervención y después el valor de 1,2,3 que reflejaría el cambio en la tendencia a largo plazo.

El modelo de regresión segmentada realizará 2 rectas de regresión, una con los datos antes del cambio de la guía y otra con los resultados posteriores; proporciona 4 coeficientes (cuando se mencione DHD se podrá extrapolar a DDD/estancias-día o %DDDDomeprazol/DDDtotalIBP):

1. Intercepción. Es el punto de corte de la primera recta con el eje Y; representa el valor de DHD estimado por el método de regresión al inicio del estudio. Si el coeficiente no fuese estadísticamente significativo (ES) se podría concluir que el valor de DHD no era distinto de cero al inicio del periodo de estudio.
2. Tendencia previa al cambio en la guía. Es la pendiente de la primera recta; representa el valor de crecimiento o decrecimiento en los valores de DHD antes

del cambio. Si el coeficiente no fuese ES se podría concluir que no existía crecimiento o decrecimiento antes del cambio. Si el coeficiente fuese positivo y ES se podría concluir que las DHD estaban creciendo antes de la intervención, y si el coeficiente fuese negativo que las DHD estaban decreciendo antes del cambio.

3. Impacto inmediato del cambio en la guía. Es la diferencia entre el final de la primera recta y el principio de la segunda; representa el salto o bajada inmediata en los valores de DHD. Si el coeficiente no fuese estadísticamente significativo se podría concluir que no ha existido salto o bajada inmediata en los valores. Si el coeficiente fuese positivo y ES se podría concluir que las DHD han sufrido un salto inmediato y si fuese negativo que las DHD han sufrido una bajada inmediata.
4. Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía. Es la diferencia entre la pendiente de la segunda recta y la pendiente de la primera, lo cual representa el posible cambio en el crecimiento o decrecimiento a largo plazo en los valores de DHD que se haya podido producir tras la intervención respecto a la velocidad de crecimiento o decrecimiento antes del cambio. Si el coeficiente no fuese ES se podría concluir que no ha existido modificación en el crecimiento o decrecimiento a largo plazo en sus valores respecto. Si el coeficiente fuese positivo y ES se podría concluir que las DHD tras el cambio en la guía han pasado a crecer a mayor velocidad (si antes de la intervención estaban creciendo o estacionarias) o decrecer a menor velocidad (si antes del cambio estaban decreciendo); y si fuese negativo que las DHD han pasado a crecer a menor velocidad (si antes estaban creciendo) o a decrecer a mayor velocidad (si antes estaban decreciendo o estacionarias).

Como medida de ajuste del modelo estadístico usamos el valor de R^2 .

Resultados

Primer escenario: Consultas Externas

En la Figura 1 se muestra la evolución temporal de las DHD de los distintos IBP para prescripciones realizadas mediante receta médica para dispensación extrahospitalaria por médicos del hospital, donde lo más destacado es que las DHD de pantoprazol experimentan un primer descenso brusco para posteriormente pasar a una ligera tendencia creciente.

La regresión segmentada de los datos de DHD de los distintos IBP para CCEE mostró un R^2 medio de 0,346. Sus resultados (Tabla 1.a) muestran que el consumo de pantoprazol estaba estacionado antes del cambio en la guía, y tras éste experimenta un brusco descenso ES, para posteriormente pasar a un ligero crecimiento a lar-

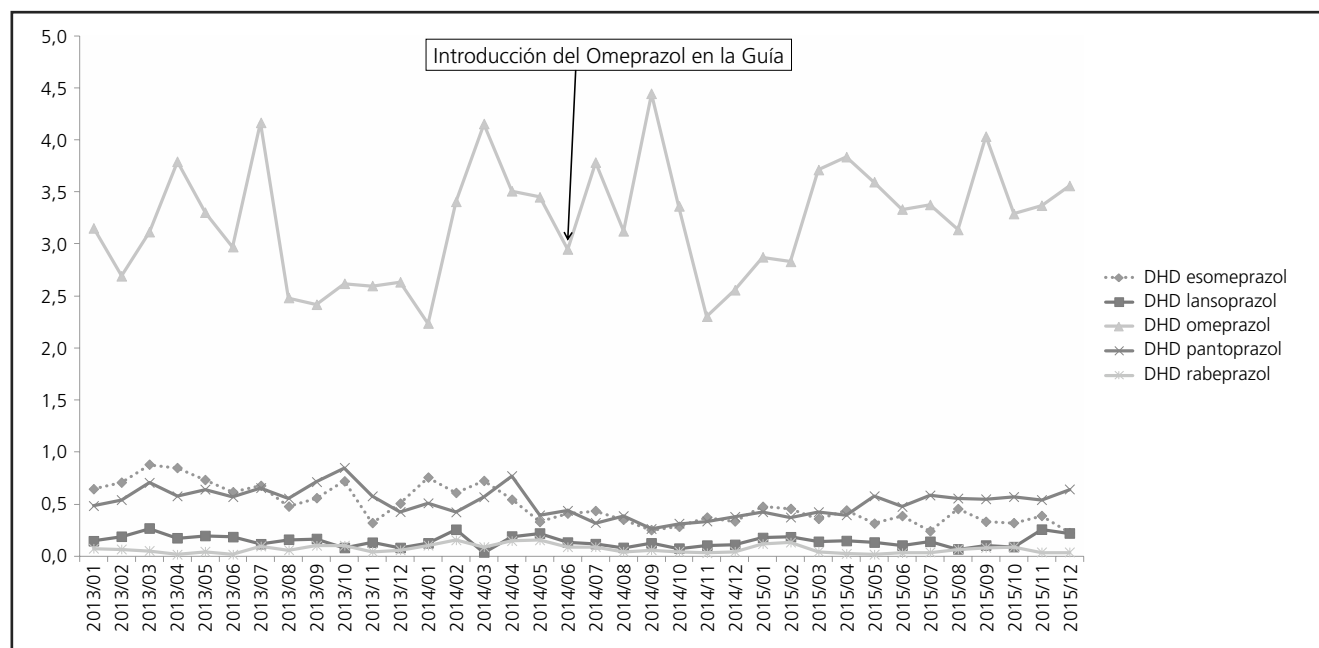


Figura 1. Evolución de las DHD de IBPs en las Consultas Externas del Hospital de A Barbanz, enero 2013 a diciembre 2015.

go plazo también significativo. El consumo de rabeprazol antes del cambio mostraba un crecimiento ES, y tras la intervención no experimenta un cambio inmediato

aunque su tendencia posterior a largo plazo resulta un descenso significativo. Para el esomeprazol, que mostraba antes del cambio en la guía una disminución en su

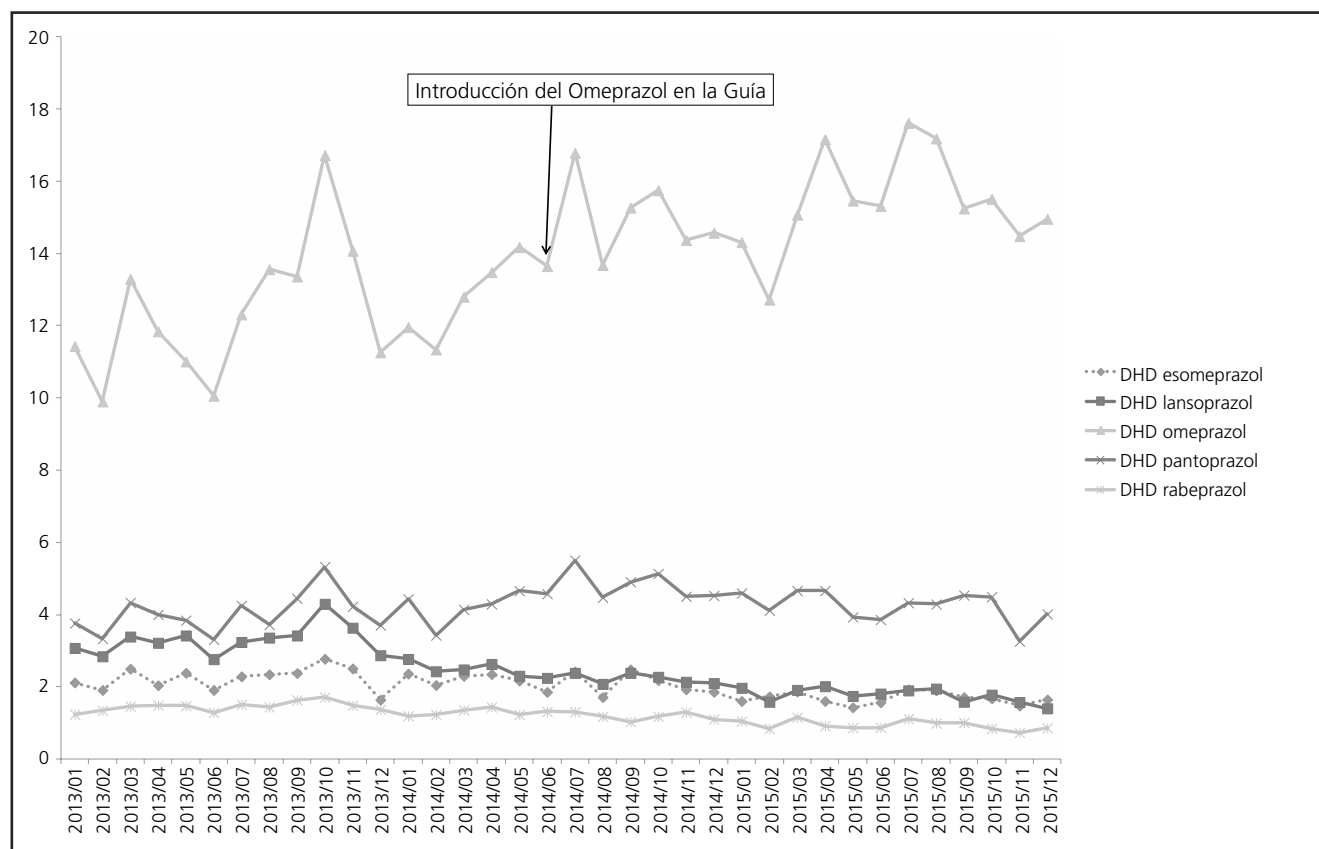


Figura 2. Evolución de las DHD de IBPs para los centros de salud de Atención Primaria del área de influencia del Hospital de A Barbanza, enero 2013 a diciembre 2015.

Tabla 1. Resultados del análisis de la regresión segmentada para los tres escenarios contemplados, enero 2013 a diciembre 2015.

| RESULTADOS DE LA REGRESIÓN SEGMENTADA | | a) DHD IBPs para consultas externas | | | b) DHD IBPs para AP | | | c) DDD/Estancias-día Hospitalización | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------|--------|---------------------|-----------------|--------|--------------------------------------|-------------------|--------|
| Medicamento | Variable | Coefficiente | IC 95% | p | Coefficiente | IC 95% | p | Coefficiente | IC 95% | p |
| Pantoprazol | Intercepción | 0,618 | 0,520 a 0,716 | <0,001 | 3,774 | 3,315 a 4,233 | <0,001 | 284,648 | 269,064 a 300,232 | <0,001 |
| | Tendencia previa al cambio en la guía | 0,004 | -0,006 a 0,014 | 0,445 | 0,066 | -0,010 a 0,142 | 0,102 | 0,283 | -1,238 a 1,804 | 0,718 |
| | Impacto inmediato del cambio en la guía | -0,272 | -0,399 a -0,145 | <0,001 | 0,567 | -0,045 a 1,179 | 0,079 | -32,813 | -53,277 a -12,349 | 0,004 |
| | Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía | 0,02 | 0,008 a 0,032 | 0,003 | -0,124 | -0,210 a -0,038 | 0,008 | -4,143 | -6,134 a -2,152 | <0,001 |
| Omeprazol | Intercepción | 3,006 | 2,443 a 3,568 | <0,001 | 11,278 | 9,845 a 12,711 | <0,001 | 0 | -4,373 a 4,373 | 1 |
| | Tendencia previa al cambio en la guía | 0,01 | -0,045 a 0,065 | 0,718 | 0,136 | -0,003 a 0,275 | 0,065 | 0 | -0,427 a 0,427 | 1 |
| | Impacto inmediato del cambio en la guía | 0,05 | -0,734 a 0,744 | 0,99 | 1,003 | -0,879 a 2,885 | 0,304 | 17,249 | 11,506 a 22,992 | <0,001 |
| | Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía | 0,05 | -0,068 a 0,078 | 0,887 | -0,075 | -0,257 a 0,107 | 0,43 | 2,856 | 2,297 a 3,415 | <0,001 |
| Lansoprazol | Intercepción | 0,181 | 0,126 a 0,236 | <0,001 | 3,459 | 3,118 a 3,800 | <0,001 | | | |
| | Tendencia previa al cambio en la guía | -0,002 | -0,008 a 0,004 | 0,365 | -0,043 | -0,076 a -0,010 | 0,016 | | | |
| | Impacto inmediato del cambio en la guía | -0,04 | -0,111 a 0,031 | 0,281 | -0,355 | -0,802 a 0,092 | 0,13 | | | |
| | Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía | 0,006 | -0,002 a 0,014 | 0,121 | 0,001 | -0,042 a 0,044 | 0,988 | | | |
| Rabeprazol | Intercepción | 0,026 | -0,005 a 0,057 | 0,124 | 1,439 | 1,284 a 1,594 | <0,001 | | | |
| | Tendencia previa al cambio en la guía | 0,06 | 0,002 a 0,010 | 0,001 | -0,001 | -0,026 a 0,024 | 0,958 | | | |
| | Impacto inmediato del cambio en la guía | -0,58 | -0,101 a -0,015 | 0,11 | -0,093 | -0,267 a 0,081 | 0,302 | | | |
| | Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía | -0,007 | -0,011 a -0,003 | 0,002 | -0,025 | -0,207 a 0,137 | 0,14 | | | |
| Esomeprazol | Intercepción | 0,769 | 0,659 a 0,879 | <0,001 | 2,184 | 1,902 a 2,466 | <0,001 | 1,372 | 0,743 a 2,001 | <0,001 |
| | Tendencia previa al cambio en la guía | -0,016 | -0,028 a -0,004 | 0,007 | 0,008 | -0,043 a 0,059 | 0,747 | -0,014 | -0,075 a 0,047 | 0,661 |
| | Impacto inmediato del cambio en la guía | -0,11 | -0,255 a 0,035 | 0,146 | -0,17 | -0,535 a 0,195 | 0,368 | -0,566 | -1,393 a 0,261 | 0,109 |
| | Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía | 0,013 | -0,001 a 0,027 | 0,08 | -0,039 | -0,100 a 0,022 | 0,22 | 0,072 | -0,008 a 0,152 | 0,09 |

Estadísticamente significativo si $p < 0,05$

utilización significativa, no mostró cambios ES. Los demás IBPs (omeprazol y lansoprazol) no mostraron valores ES, ya sea para la tendencia previa o posterior al cambio en la guía.

Segundo escenario: AP

La Figura 2 muestra la evolución de las DHD de los distintos IBP en los servicios de AP que tienen como referencia el hospital de Barbanza.

La regresión segmentada de los datos de DHD de los distintos IBP para AP mostró un R^2 medio de 0,588. Sus resultados (Tabla 1.b)) muestran que las DHD de pantoprazol no experimentaban un crecimiento o decrecimiento antes de la introducción del omeprazol en el petitorio que fuese ES; tampoco se observa un cambio con efecto inmediato ES; no obstante sí se produjo un cambio de tendencia tras la intervención en el sentido de que la utilización de pantoprazol tiende a disminuir a más largo plazo. Las DHD de lansoprazol mostraban una tendencia decreciente antes del cambio en la guía, y tras éste no se percibe ni un salto inmediato ES ni una modificación en la tendencia a largo plazo. Los demás IBP no muestran tendencias ES antes de la intervención, ni saltos o cambios de tendencia posteriores a la misma.

Tercer escenario: Hospitalización

En la hospitalización, la Figura 3 muestra que tras el cambio la utilización de pantoprazol a nivel intrahospitalario pasa a decrecer, la de omeprazol presenta tendencia creciente y la de esomeprazol se mantiene.

La regresión segmentada de los datos de DDD/estancias-día mostró un R^2 medio de 0,660. Sus resultados (Tabla 1.c), muestran que el pantoprazol no presentaba crecimiento ni decrecimiento antes del cambio en la guía que fuese ES pero se observa una fuerte disminución inmediata tras la intervención estadísticamente significativa, así como una alteración de la tendencia a largo plazo en el sentido de que la utilización de pantoprazol tiende a decrecer de modo ES. Para el caso del omeprazol se observa de modo ES que tras su inclusión en el petitorio su utilización aumenta inmediatamente, así como su tendencia creciente a largo plazo. Para el esomeprazol no se observa tendencia previa o cambio significativo tras la modificación de la guía.

%DDDomprazol/DDDtotal IBP en los tres escenarios

Respecto al porcentaje de DDD de omeprazol respecto al total de DDD de todos los IBP, la Figura 4 muestra que tras el cambio, a nivel intrahospitalario este porcentaje muestra una clara tendencia creciente, y a nivel de CCEE muestra un salto inmediato para mantenerse estacionario. En este último contexto la evolución de los porcentajes promedio de prescripción de DHD de este principio activo sobre el resto de IBP durante el periodo en estudio es de 72,58%, alcanzando el pico más alto en septiembre de 2014 con un 86,49% (Figura 4). En las prescripciones del ámbito de AP este porcentaje promedio es de 58,14%, en evolución creciente durante todo el estudio.

La regresión segmentada mostró un R^2 medio de 0,835. Sus resultados (Tabla 2), muestran que a nivel intrahospitalario se observa que tras la intervención existe

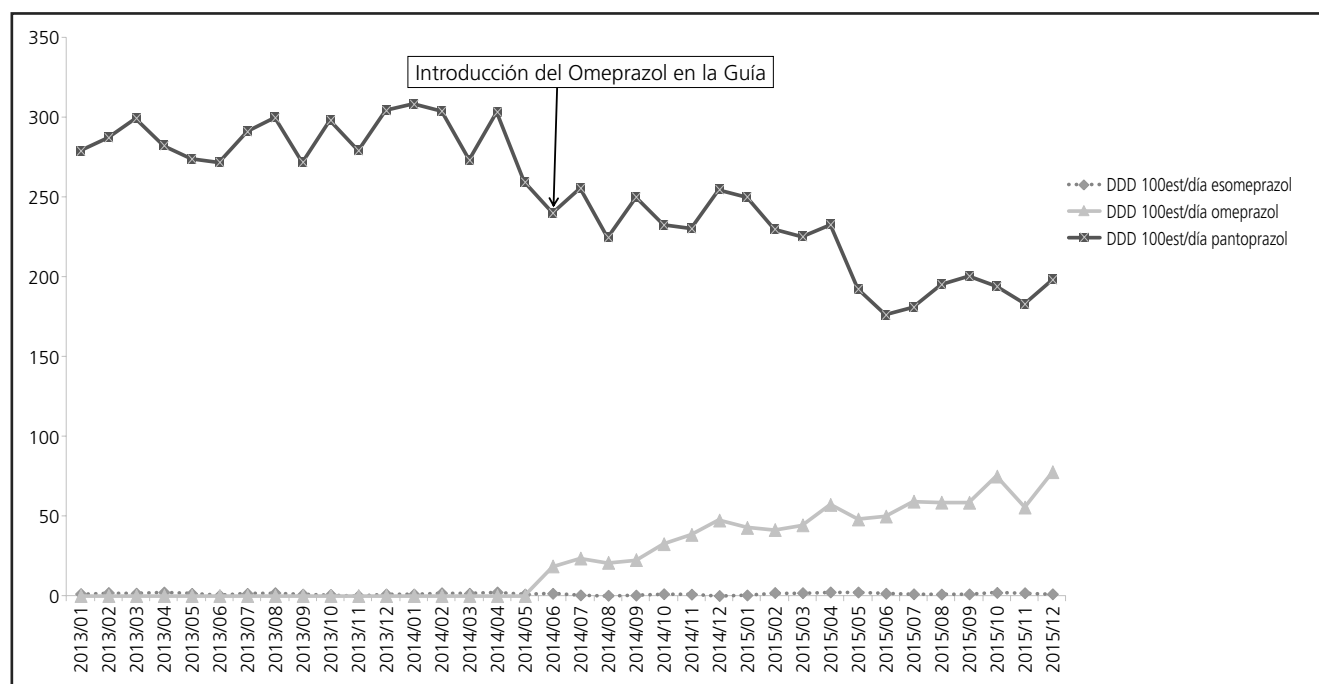


Figura 3. Evolución de las DDD/estancias-día IBPs en el Hospital de Barbanza, enero 2013 a diciembre 2015.

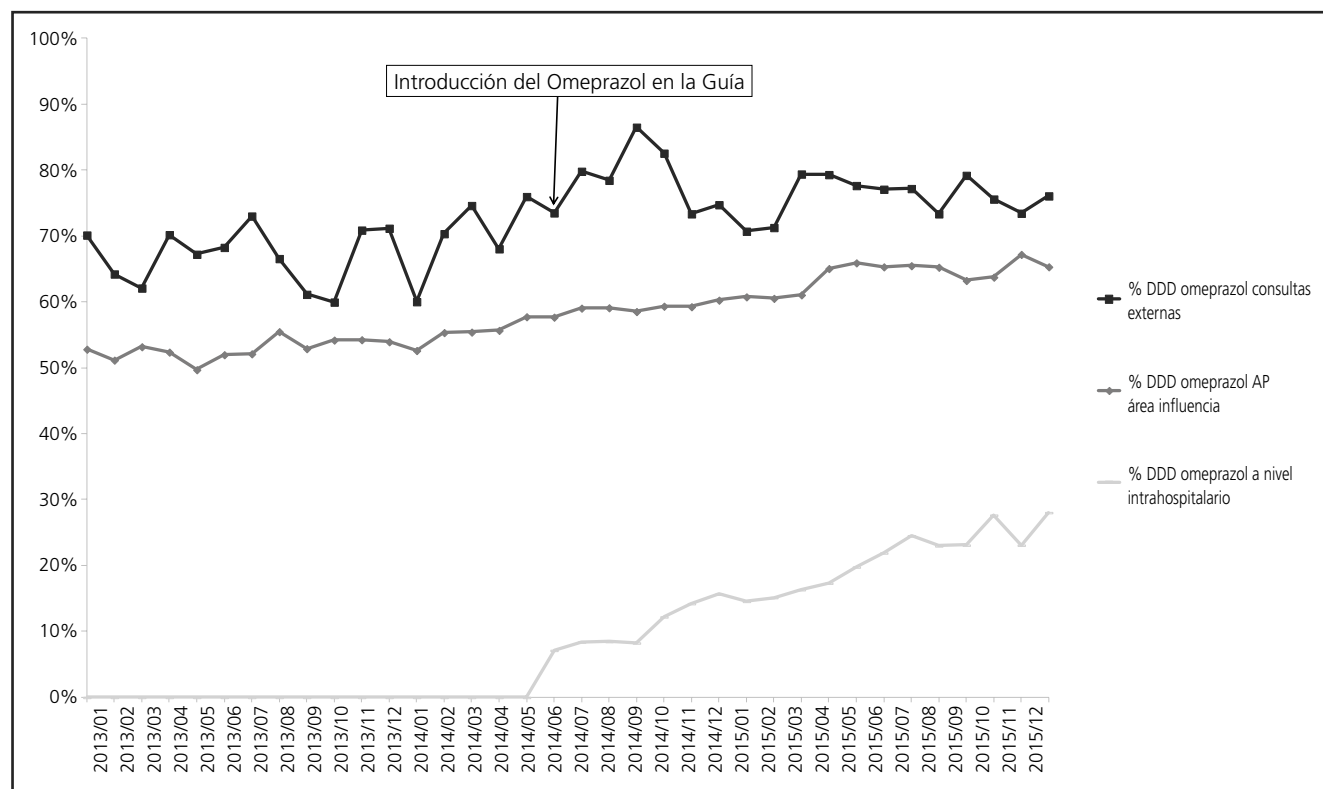


Figura 4. Evolución de la proporción de DDD de omeprazol respecto a las DDD de los IBP en las tres modalidades asistenciales estudiadas, enero 2013 a diciembre 2015.

un salto inmediato ES y posteriormente una tendencia a largo plazo creciente ES. En CCEE se observa un salto inmediato tras la intervención ES pero la tendencia a largo plazo posterior permanece estacionaria y no es ES. En AP la tendencia a largo plazo antes de la intervención ya era creciente de un modo ES, y no se observa un salto inmediato ES pero sí a largo plazo, en el sentido de que la tendencia de crecimiento se acelera.

Discusión

En este estudio se observa que existe un claro cambio en la prescripción de los IBP tras la introducción del omeprazol en la guía en las prescripciones intra y extrahospitalarias, especialmente para el pantoprazol. En el primero este cambio es inmediato y marcado, aumentando el porcentaje de omeprazol rápidamente y observándose

Tabla 2. Resultados de la regresión para la variable: proporción de DDD de omeprazol sobre el total de IBP.

| | Variable | Coficiente | IC 95% | p |
|---------------------------|--|------------|----------------|--------|
| En CCEE hospitalarias | Intercepción | 0,653 | 0,610 a 0,696 | <0,001 |
| | Tendencia previa al cambio en la guía | 0,003 | -0,001 a 0,007 | 0,193 |
| | Impacto inmediato del cambio en la guía | 0,082 | 0,025 a 0,139 | 0,008 |
| | Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía | -0,005 | -0,011 a 0,001 | 0,122 |
| En AP | Intercepción | 0,509 | 0,495 a 0,523 | <0,001 |
| | Tendencia previa al cambio en la guía | 0,003 | 0,001 a 0,005 | <0,001 |
| | Impacto inmediato del cambio en la guía | 0,014 | -0,004 a 0,032 | 0,138 |
| | Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía | 0,002 | 0,001 a 0,004 | 0,034 |
| A nivel intrahospitalario | Intercepción | 0 | -0,012 a 0,012 | 1 |
| | Tendencia previa al cambio en la guía | 0 | -0,002 a 0,002 | 1 |
| | Impacto inmediato del cambio en la guía | 0,058 | 0,042 a 0,074 | <0,001 |
| | Cambio en la tendencia tras el cambio en la guía | 0,011 | 0,009 a 0,013 | <0,001 |

Estadísticamente significativo si $p < 0,05$

una tendencia creciente; en CCEE se observa un salto inmediato pero no cambio de tendencia de crecimiento a largo plazo y en AP este porcentaje no presenta un salto inmediato, pero sí un aumento de la velocidad de crecimiento.

En cuanto a la utilización de cada uno de los IBP, a nivel intrahospitalario se observa que tras la introducción de omeprazol en la guía, al mismo tiempo que aumentan DDD/estancias-día de omeprazol, disminuyen las de pantoprazol, mientras que las de esomeprazol permanece estacionaria; esto último ha podido deberse al hecho de que la utilización de esomeprazol ya se encontraba restringida.

A nivel de CCEE no se observa un cambio en las DHD de omeprazol, pero sí una disminución inmediata en las de pantoprazol, así como un cambio de tendencia para las de rabeprazol. El hecho de que se observe cambio en las prescripciones de pantoprazol podría explicarse por los virajes en sus prescripciones intrahospitalarias que finalmente terminan en receta tras el alta; en el caso de rabeprazol al ser su prescripción tan pequeña (DHD media de 0.067) en comparación con los demás IBP (DHD media omeprazol: 3.225) pudo haber provocado que pequeños cambios en la prescripción relativa para los otros IBP tendrían un efecto por desplazamiento muy elevado relativo para él. El que no se observe cambio en las DHD de omeprazol puede ser por su elevado número de DDD previo a la intervención en la guía en CCEE en comparación de las DDD a nivel hospitalario; por ejemplo, si bien en junio de 2014 se usaban 2,947 DHD de omeprazol en CCEE y 18,539 DDD/estancias-día a nivel intrahospitalario, y si tenemos en cuenta que el hospital tiene 81 camas instaladas y 65.000 habitantes, vemos que en junio de 2014 se prescribieron a nivel hospitalario 364 DDD de omeprazol, y en CCEE 5.684 DDD, por lo que la influencia que las primeras puedan ejercer sobre estas últimas es más limitada que la influencia que puedan ejercer las DDD a nivel hospitalario y extrahospitalario de pantoprazol, donde las diferencias no son tan marcadas.

En los médicos de AP tampoco se observa un cambio ES en el omeprazol, pero sí en las prescripciones de pantoprazol en el sentido de que si bien sus DHD no muestran un descenso brusco inmediato, su tendencia a largo plazo pasa a ser decreciente. La explicación podría estar en la prescripción inducida desde CCEE hacia AP^{17,18,19,21}. El que no se observe cambio rápido en las prescripciones de pantoprazol en AP, al contrario que en CCEE, podría deberse a que las DHD de omeprazol en CCEE son muy inferiores a las DHD de omeprazol en AP, en concreto: en CCEE las DHD de omeprazol a junio de 2014 son de 2,947, y su media durante el estudio es de 3,225, frente a la situación en AP donde las DHD a junio 2014 son de 13,647 y su media de DHD durante el estudio de 13,934.

En relación a la evolución de la proporción de DDD de omeprazol respecto a todas las DDD de IBP, el estudio muestra que existe un incremento en todos los niveles,

siendo éste inmediato en hospitalización y CCEE, y a más largo plazo en AP. Como el omeprazol es el IBP de elección, la prescripción de IBP pasa a ser más eficiente en los tres escenarios.

No hemos localizado estudios que valoren lo que ocurre en diferentes entornos asistenciales tras la incorporación de un nuevo IBP al formulario de medicamentos intrahospitalario con este enfoque de un análisis longitudinal de series temporales. Sí hemos localizado uno que estudia el impacto del cambio en la guía farmacoterapéutica de un hospital sobre las prescripciones tanto al alta hospitalaria como en un punto varios meses después de la hospitalización⁴, que evalúa la retirada del esomeprazol por tener un precio 10 veces superior a otro IBP, y lo sustituye por un IBP más eficiente; en este trabajo, que analiza en 3 puntos transversales (antes de la hospitalización, alta y posterior) se encontró que antes del cambio en la guía la mayoría de los pacientes tomaban esomeprazol tanto al alta hospitalaria como meses después, mientras que después de retirarlo la utilización de éste era residual tanto al alta hospitalaria como varios meses después, siendo los IBP eficientes los más usados.

No encontramos trabajos que analicen el efecto de cambio en la guía sobre la prescripción intra y extrahospitalaria a la vez; sí estudios que analizan el efecto extrahospitalario de IBPs tras un cambio en el formulario, y otros que al igual que el nuestro encuentran que el cambio en la guía se asocia a cambios en la utilización del medicamento dentro del hospital^{22,23}.

La prestación farmacéutica debería gestionarse de forma transversal, ya que cambios en las directrices de los centros hospitalarios llevan asociados cambios en los patrones de prescripción. Estos efectos deben ser valorados a la hora de que sean las reducciones de precio determinantes para incluir nuevos medicamentos en las guías farmacoterapéuticas hospitalarias por tener un efecto global²⁴.

Si bien nuestro estudio es ecológico y toda relación de causalidad debe interpretarse con precaución, existen estudios previos que encuentran dicha relación²⁴. Otra limitación podría ser la no referencia a variables clínicas, sin embargo, en este caso existe evidencia científica suficiente de que ningún IBP presente una eficacia superior al resto en las indicaciones clínicas en las que están aprobados y si se utilizan en dosis equipotentes²⁵, por lo tanto no serían esperables variaciones de tipo clínico; respecto a la seguridad, tampoco parece haber diferencias en los efectos adversos²⁵.

Por otro lado cabe mencionar que no se ha valorado la evolución de los costes directos de los medicamentos ya que al mes siguiente de realizarse la inclusión del omeprazol entra en vigor una reducción de precios de los IBP²⁶, y una segunda en octubre del año 2015²⁷, importante factor de confusión si se quiere concluir que los cambios en esta variable sean exclusivamente consecuencia de la intervención.

Como conclusión final se puede afirmar que la inclusión en la guía farmacoterapéutica intrahospitalaria del omeprazol ha influido en los patrones de prescripción de los IBP, tanto en hospitalización, como CCEE y en AP, que derivó hacia un uso más eficiente de los mismos.

La inclusión de medicamentos eficientes, o retirada de ineficientes, en el petitorio hospitalario, puede ser una herramienta potencialmente útil y efectiva a largo plazo para mejorar perfiles de prescripción en todos los niveles asistenciales.

Contribuciones de la autoría

Raquel Vázquez Mourelle concibió el presente estudio, y tanto ésta como Eduardo Carracedo Martínez idearon el diseño metodológico del análisis; Raquel Vázquez Mourelle hizo la explotación, validación y transformación de los datos de hospitalización y Eduardo Carracedo Martínez la de CCEE y AP; los dos autores realizaron conjuntamente el análisis y la interpretación de los datos en los tres escenarios que se presentan. La escritura principal del artículo recayó en Raquel Vázquez Mourelle, haciendo Eduardo Carracedo Martínez la revisión crítica de las diferentes versiones con grandes aportaciones intelectuales. Ambos autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiación

Ninguna.

Agradecimientos

Ninguno.

Conflictos de Interés

Los dos autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Referencias

- Rigueira Garcia et al. Rigueira Garcia AI, Gomez Juanes V. [Set of indicators for the assessment of the degree to which drug therapy guide is followed in primary care]. *Rev Esp Salud Pública*. 2000 Jan-Feb;74(1):65-80
- Godman B, Sakshaug S, Berg C, Wettermark B, Haycox A (2011) Combination of prescribing restrictions and policies to engineer low prices to reduce reimbursement costs. *Exp Rev Pharmacoecon Outcome Res* 11(1):121-129
- Ramser KL, Sprabery LR, Hamann GL, George CM, Will A. Results of an intervention in an academic Internal Medicine Clinic to continue, step-down, or discontinue proton pump inhibitor therapy related to a tennessee medicaid formulary change. *J Manag Care Pharm*. 2009 May;15(4):344-50
- Michael Due Larse, Anja Sparre Kristiansen. The influence of hospital drug formulary policies on the prescribing patterns of proton pump inhibitors in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:859-865
- Florentinus SR, Heerdink ER, van Dijk L, Griens AM, Groenewegen PP, Leufkens HG (2009) Is new drug prescribing in primary care specialist induced? *BMC Health Serv Res* 9:6.
- Jones MI, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP, Seal R (2001) Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Fam Pract* 18(3):333-338
- Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what. *Fam Pract*. 2003. 20(1):61-68
- Raquel Vázquez-Mourelle, Carmen Durán Parrondo, Estrella López-PardoPardo y Eduardo Carracedo-Martínez. Eficiencia del programa de seguimiento farmacoterapéutico de antipsicóticos parenterales de acción prolongada en el área sanitaria de Santiago de Compostela. *Gac. Sanit*. 2016; 30(1):73-76.
- Diario Farma. La página Web de gasto en medicamentos [página web]. Madrid: Ikaroa news and consulting. [27/04/2016] Disponible en: <http://www.diariofarma.com/gasto-farmaceutico>
- DECRETO 168/2010, de 7 de octubre, por el que se regula la estructura organizativa de gestión integrada del Servicio Gallego de Salud. *Diario Oficial de Galicia* nº 199 (15 octubre de 2010).
- Resolución de 28 de diciembre de 2011, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos que se dispensen en oficinas de farmacia a través de receta médica oficial u orden de dispensación, sus precios de referencia, y se revisan los precios de referencia fijados por Orden SPI/3052/2010, de 26 de noviembre. *Boletín Oficial del Estado*, nº314, (30 de diciembre de 2011).
- World Health Organization. Cost-Effectiveness Analysis [Monografía en Internet]. World Health Organization: Geneva; 2003 [citado el 25/04/2016]. Disponible en: http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf?ua=1
- Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. *Boletín Oficial del Estado* nº 264 (04 de Noviembre de 2003)
- Who Collaboraing Centre for Drug Statistics Methology Methodology [Base de datos en Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 1982 [16/12/2015; 20/04/2016] Disponible en : http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- D Capellá, JR Laporte. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de los medicamentos. JR Laporte, G. Tognoni. Los principios de epidemiología del medicamento. 2ª Edición. Masson Salvat Medicine; 2007. P 67-87.
- A. K. Wagner, S. B. Soumerai, F. Zhang, D. Ross-Degnan. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2002. 27: 299-309
- Díaz Grávalos GJ, Palmeiro Fernández G, Núnñez Masid E, Casado Górriz I. Opinion of primary care physicians from Ourense on various features of the pharmaceutical prescription. *Rev Esp Salud Pública*. 2001.75(4):361-73.
- Pérez Gil S, Millas Ros J, López Zúñiga MC, Arzuaga Arambarri MJ, Aldanondo Gabilondo A, San Vicente Blanco R. Analysis of the induced prescription in a primary care region. *Rev Calid Asist*. 2010 Nov-Dec;25(6):321-6.
- Barceló Colomer E, Grau Bartomeu J, Serre Delcor N, Salgado Pine-da M, Martí Dillet M, Hidalgo Ortiz M. Prescripción inducida, grado de conformidad y...¿posibilidad de cambio en AP?. *Aten Primaria*. 2000. 26(4):231-8.
- Ruiz De Velasco Artaza E, Unzueta Zamalloa L, Fernández Uria J, Santisteban Olabarria M, Lekue Alkorta I. Induced prescription in primary health care in area Bilbao. *Aten Primaria*. 2002. 29(7):414-20.
- Garzás Garzás MA, Casas Gálvez I. Dispensación de medicamentos con informes médicos. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2011; 3(3): 108-110
- Paul P. Cook, Michael Gooch, Shemra Rizzo. Reduction in Fluoroquinolone Use following Introduction of Ertapenem into a Hos-

- pital Formulary Is Associated with Improvement in Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to Group 2 Carbapenems: a 10-Year Study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55 (12): 5597–5601
23. M Singh, AD Seftel. The impact of formulary replacement of sildenafil by vardenafil at a local VA hospital. *International Journal of Impotence Research*. 2008; 20: 188–191
 24. Grimmsmann T1, Schwabe U, Himmel W. The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care—a large-scale follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(8):783-90
 25. M Michael Wolfe. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders [Monografía en internet]. Filadelfia: Uptodate; 2013 [citado 16/04/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders>.
 26. Orden SSI/1225/2014, de 10 de julio, por la que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado , nº 171 (14 de julio de 2014).
 27. Orden SSI/2160/2015, de 14 de octubre, por la que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado , nº 249 (17 de octubre de 2015).

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Mena-de-Cea A, Sanclaudio-Luhía AI, Castro-Castro JA, Vázquez-González G, et al. Intelligent Monitoring System for antiviral pharmacotherapy in patients with chronic hepatitis C (SiMON-VC). Farm Hosp. 2017;41(1):68-88.
- Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Mena-de-Cea A, Sanclaudio-Luhía AI, Castro-Castro JA, Vázquez-González G, et al. Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC). Farm Hosp. 2017;41(1):68-88.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Intelligent MONitoring System for antiviral pharmacotherapy in patients with chronic hepatitis C (SiMON-VC)

Sistema inteligente de MONitorización de la farmacoterapia antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (SiMON-VC)

Luis Margusino-Framiñán¹, Purificación Cid-Silva¹, Álvaro Mena-de-Cea², Ana Isabel Sanclaudio-Luhía³, José Antonio Castro-Castro³, Guillermo Vázquez-González³ and Isabel Martín-Herranz¹

¹Pharmacy Unit. ²Internal Medicine Unit. ³Information Systems Unit. A Coruña University Hospital.

Abstract

Two out of six strategic axes of pharmaceutical care in our hospital are quality and safety of care, and the incorporation of information technologies. Based on this, an information system was developed in the outpatient setting for pharmaceutical care of patients with chronic hepatitis C, SiMON-VC, which would improve the quality and safety of their pharmacotherapy. The objective of this paper is to describe requirements, structure and features of SiMON-VC. Requirements demanded were that the information system would enter automatically all critical data from electronic clinical records at each of the visits to the Outpatient Pharmacy Unit, allowing the generation of events and alerts, documenting the pharmaceutical care provided, and allowing the use of data for research purposes. In order to meet these requirements, 5 sections were structured for each patient in SiMON-VC: Main Record, Events, Notes, Monitoring Graphs and Tables, and Follow-up. Each section presents a number of tabs with those coded data needed to monitor patients in the outpatient unit. The system automatically generates alerts for assisted prescription validation, efficacy and safety of using antivirals for the treatment of this disease. It features a completely versatile Indicator Control Panel, where temporary monitoring standards and alerts can be set. It allows the generation of reports, and their export to the electronic clinical record. It also allows data to be exported to the usual operating systems, through Big Data and Business Intelligence. Summing

Resumen

Dos ejes estratégicos de la atención farmacéutica en nuestro hospital son la calidad y seguridad asistencial y la incorporación de tecnologías de la información. En base a ellos, en el ámbito de pacientes externos, se desarrolló un sistema de información para la atención farmacéutica de pacientes con hepatitis C crónica, SiMON-VC, que mejorase la calidad y seguridad de su farmacoterapia. El objetivo de este trabajo es describir requisitos, estructura y prestaciones de SiMON-VC. Los requisitos exigidos fueron que el sistema de información incorpore automáticamente datos críticos desde la historia clínica electrónica en cada una de las visitas a consulta externa de Farmacia, que permita la generación de eventos y alertas, que documente la atención farmacéutica proporcionada y que posibilite la explotación de los datos con fines de investigación. Para cumplir estos requisitos SiMON-VC se estructuraron 5 apartados para cada paciente: Registro Principal, Eventos, Notas, Gráfica y Tablas de Seguimiento y Seguimientos. Cada apartado dispone de una serie de pestañas con datos codificados necesarios para el seguimiento del paciente en consulta externa. El sistema genera automáticamente alertas de efectividad y seguridad de la utilización de antivirales para el tratamiento de esta patología y como sistema de ayuda a la validación farmacéutica de la prescripción médica. Incorpora un Cuadro de Mando de Indicadores totalmente versátil, para el que se pueden definir estándares y alertas de seguimiento temporales. Permite la generación de informes y su exportación hacia la historia clínica electrónica. Posibilita la exportación de los datos a los sistemas de explotación habituales, con fines de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.margusino.framinan@sergas.es (Luis Margusino-Framiñán).

Recibido el 1 de julio de 2016; aceptado el 19 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10590



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

up, we can state that SiMON-VC improves the quality of pharmaceutical care provided in the outpatient pharmacy unit to patients with chronic hepatitis C, increasing the safety of antiviral therapy.

KEYWORDS

Pharmacotherapy; Chronic hepatitis C; Pharmaceutical care; Information technology; New technologies; Pharmacy information technology; Healthcare safety; Healthcare quality©

Farm Hosp. 2017;41(1):68-88

Contribution to scientific literature

SiMON-VC is the first information system developed for the pharmacotherapeutic monitoring of patients with Chronic Hepatitis C which enters automatically those data included in the electronic clinical record.

It allows a more efficient and safe pharmacotherapeutic follow-up, as well as an on-going improvement in healthcare quality; it promotes co-responsibility in healthcare outcomes, and it facilitates research in health outcomes.

Introduction

The use of new information technologies in order to improve healthcare of the citizens is one of the strategic lines of the Quality Plan for the National Health System¹, which has been the basis for the development of the different healthcare strategies by the Spanish regional healthcare systems. In Galicia, the Strategy by the Servicio Galego de Saúde 2014² incorporates this strategic line, which has been the basis, among other actions, for the development of a single electronic clinical record for the entire regional Primary Care and hospital setting, or for the use of the computerized physician prescription in 100% of the population.

In our hospital, and as part of this strategy, the Information Systems Unit has developed an information system with a specific technological setting (Table 1), named with the acronym SiMON, for "Sistema inteligente de MONitorización de pacientes" (Intelligent System for Patient Monitoring); its objective is to increase the efficacy in patient care and help physicians and pharmacists to make decisions, through the automation of the information available about the product at each time point within the hospital setting. The Pharmacy Unit has joined this system (Table 2), through the implementation of three protocols already in production (follow-up of patients with Chronic Hepatitis C on antiviral treatment, prescription-validation-preparation of parenteral nutrition formulations, and traceability of biologics through radiofrequency), and one under development (pharmacokinetics, pharmacogenetics).

A core activity by Hospital Pharmacists in Spain consists in Pharmaceutical Care (PhC) for outpatients; in our

investigación a través de Big-Data y Business Intelligence. Como conclusión se puede indicar que SiMON-VC mejora la calidad de la atención farmacéutica proporcionada en consulta externa de Farmacia a pacientes con hepatitis C crónica, incrementando la seguridad del tratamiento antiviral.

PALABRAS CLAVE

Farmacoterapia; Hepatitis C crónica; Atención farmacéutica; Tecnología de la información; Nuevas tecnologías; Informática farmacéutica; Seguridad asistencial; Calidad asistencial

Farm Hosp. 2017;41(1):68-88

hospital, this is based on national and international standards, including the Strategy by the Servicio Galego de Saúde 2014², the Quality Plan and Quality Policy of the Hospital, the Quality Handbook by the Pharmacy Unit, and the SEFH 2020 Initiative "Hacia el futuro con seguridad" (Towards the Future with Safety)³. Based on these fundamentals, the Hospital Pharmacy Unit has considered various strategic axes, including Care Quality and Safety and Information Systems and Communication Technologies.

In the setting of PhC for outpatients, these axes have led to opening Monographic Units for Outpatient Pharmaceutical Care, as a central action line; 16 of these units have been established nowadays, managed by a Specialist Pharmacist sub-specialized in this monographic area. Since the enforcement of the National Strategic Plan for Addressing Hepatitis C in April, 2015⁴, a Monographic Pharmaceutical Care Unit for Patients with Chronic Hepatitis C was created, based on a pre-existent Monographic Unit for Viral Conditions (HIV, HCV, HBV). One of the objectives of this unit was to develop an Information System to promote:

- The quality and efficiency of PhC, through an automatic system for patient information associated with the Outpatient Pharmacy Unit.
- Patient safety during antiviral treatment.
- Research on health outcomes.

And under these premises, an Intelligent System for Monitoring Clinical Virology (SiMON-VC) was developed, in collaboration with the Information Systems Unit and the Internal Medicine Unit responsible for the medical follow-up of patients with this condition.

The objective of this article is to describe the requirements, structure and features of SiMON-VC.

Method

The design of this information system for therapeutic monitoring and research of HCV patients on antiviral treatment was developed by the Pharmacists responsible for Pharmaceutical Care in the Monographic Outpatient Unit and with the computer technicians in the Information Systems Unit, during bi-weekly meetings over the period of one year.

Table 1. Technological setting for SiMON**Client Node**• **Hardware**

Intel® Core Processor i5-2400 CPU 3.1^oGHz or higher.
 128 MB RAM memory; 256 MB are recommended.
 150 MB of free space available in the disk unit of the system and 110 MB of free space in the installation unit.
 Network card.

• **Software**

Operating system: Any system that can support a Java Virtual Machine superior to the 1.7 version.
 Java Virtual Machine (1.7 or superior).

• **Communications**

TCP/IP Protocol Support.

Application Server Node• **Hardware**

Intel® Core Processor i5-2400 CPU 3.10GHz or higher.
 Intel EM64T or AMD Opteron.
 Minimum 512 MB of RAM memory; 1 GB recommended.
 1030 MB of free space available in the disk unit of the system.
 Network card.

• **Software**

Operating system: Any system that can support a Java Virtual Machine superior to the 1.7 version.
 Java Virtual Machine (Java 2 Technology Edition, V5.0 or superior).
 WebSphere Application Server v8.5.

• **Communications**

TCP/IP Protocol Support

Database Management System

Informix Dynamic Server v9.40 or superior.

The final conclusion was that the design of SiMON-VC should allow to:

- Record patients with Chronic Hepatitis C on treatment, with automatic incorporation of basal and epidemiological data of the patient from their electronic clinical record.
- To record PhC follow-ups in the Monographic Unit, automatically incorporating blood, biochemical and microbiological tests from the Lab databases.
- To generate events and automatic pharmaceutical alerts regarding the efficacy and safety of pharmacological treatment.
- To estimate patient adherence to antiviral treatment.
- To document Pharmacy visits in the electronic clinical record, by exporting the records of Pharmaceutical Care.
- To generate an Activity Control Panel and a Quality Control Panel, with automatic generation of indexes and alerts about the standards determined.
- Statistical treatment of Big Data through Business Intelligence (BI) tools.
- Maximum versatility in the use of data.

Based on these requirements, SiMON-VC was designed with the structure and performance features detailed below.

Results**SiMON-VC structure**

SiMON-VC features a Main Menu shown in Figure 1, which can be accessed by the individualized passwords for each Pharmacist; this menu has been structured into two sections containing the following tabs with different functions:

- Upper section (grey background)
 - *Insert record*: It allows to enter each antiviral treatment course for a patient.
 - *Agenda*: Shows a list of patients with previous appointment for the Pharmaceutical Care Unit.
 - *Search patient, Search by ID, List*: Tabs to locate registered patients.
 - *Control Panel*: Incorporates activity and quality indexes.
 - *Insert monitoring*: Generates a record of the objective and subjective data generated in each one of the patient visits.
 - *Sign*: Records electronically every follow-up visit in the electronic clinical record.
 - *Import*: Allows access to all pre-determined data in the clinical patient record.

Table 2. *SIMON protocols in production and under development (those implemented from the Pharmacy Unit are in cursive letter)*

In production

Paediatric Cardiology
 Familial Cardiopathies
 Vascular Surgery
 Tumour Committee for Head and Neck Cancer
 High risk CRC Unit
 Pre-dialysis Nursing Unit
 Cataract Pre-operative Unit
 Colorectal Cancer
 Head and Neck Cancer
 Diabetes
 Bone Elongation
 Abdominal Wall Hernia
 Heart Failure
 Book of Labours
 Book of Pregnancies
 Digestive and Peritoneal Neoplasias
 Neuro-Orthopedics
 Breast Conditions
 Hemorrhoidal Conditions
 Palliative Care Program
 Corneal Evaluation Program
 Heart Function Tests
 Keratoplasty
TPN Record
 Magnetic Resonance Imaging
 Rheumatology
RFID at Day Hospital
 Acute Coronary Syndrome
 Home Respiratory Therapies
 Occupational Therapy
 Heart Transplant
 Liver Transplant
 Pancreatic Transplant
 Lung Transplant
 Renal Transplant
 Coronary Unit
Clinical Virology (HIV / HCV)

Under development

Fast Lung Pathway
 Chest Pain
Pharmacokinetics – Pharmacogenetics
 Fetal Echocardiography
 Project ERAS

- *Reports*: Generates reports with data selected by the Pharmacist.
- Lower section (white background, left side): After each patient record, it enters in the form of a tree the following options:
 - *Main record*.
 - *Events*.
 - *Notes*.
 - *Monitoring graph*.
 - *Monitoring table*.

- *Follow-up visits* (with the dates for each patient visit to the Pharmacy Unit).
- Lower section (White background, right side): It shows the contents of each option in the tree. It is described below.

a) *Main record*

Each patient is assigned a Main Record for each antiviral treatment course. As can be observed in Figure 1, this is structured into three tabs, where the majority of data from the electronic clinical record are automatically entered:

- Record data:
 - Patient Identification (name and clinical record number).
 - Date and internal record number for SiMON-VC.
 - Diagnosis: Hepatitis C.
- Basics:
 - Age, gender, ethnicity, height, liver transplant (yes/no).
- Epidemiology:
 - Year of diagnosis and infection transmission pathway.
 - Co-infection with HAV, HBV, HIV (yes/no). Syphilis (yes/no).
 - HCV genotype and IL28B polymorphism.
 - Response to previous treatments (naïve, relapsing, partial response, no response, unknown previous response).
 - Antiviral treatment: Initial and final dates.
 - Initial and final fibrosis.
 - Sustained Virological Response (SVR: yes/no).

b) *Events*

One of the most important functions in SiMON-VC is based upon the Events associated with treatment efficacy and safety or pharmaceutical actions. Events are pre-determined through algorithms in the computer structure of SiMON-VC, and after incorporating the defining data automatically from the electronic clinical record, they appear as an alert in the computer screen. They can be entered and subsequently processed, either through an Indicator Control Panel, or statistically for research studies.

b.1. Treatment Efficacy Events

Regarding treatment efficacy, SiMON-VC includes different types of response in a coded manner, which will appear as an event/alert when data from the Microbiology Lab are automatically entered in a follow-up visit. Events are defined as the efficacy variables from the antiviral treatment against HCV: RVR-Rapid Virological Response (undetectable HCV RNA at week 4 of treatment), EVR-Early Virological Response (undetectable HCV RNA at week 12 of treatment), FVR-Final Virological Response (undetectable HCV RNA at the end of the treatment), and SVR-Sustained Virological Response (un-

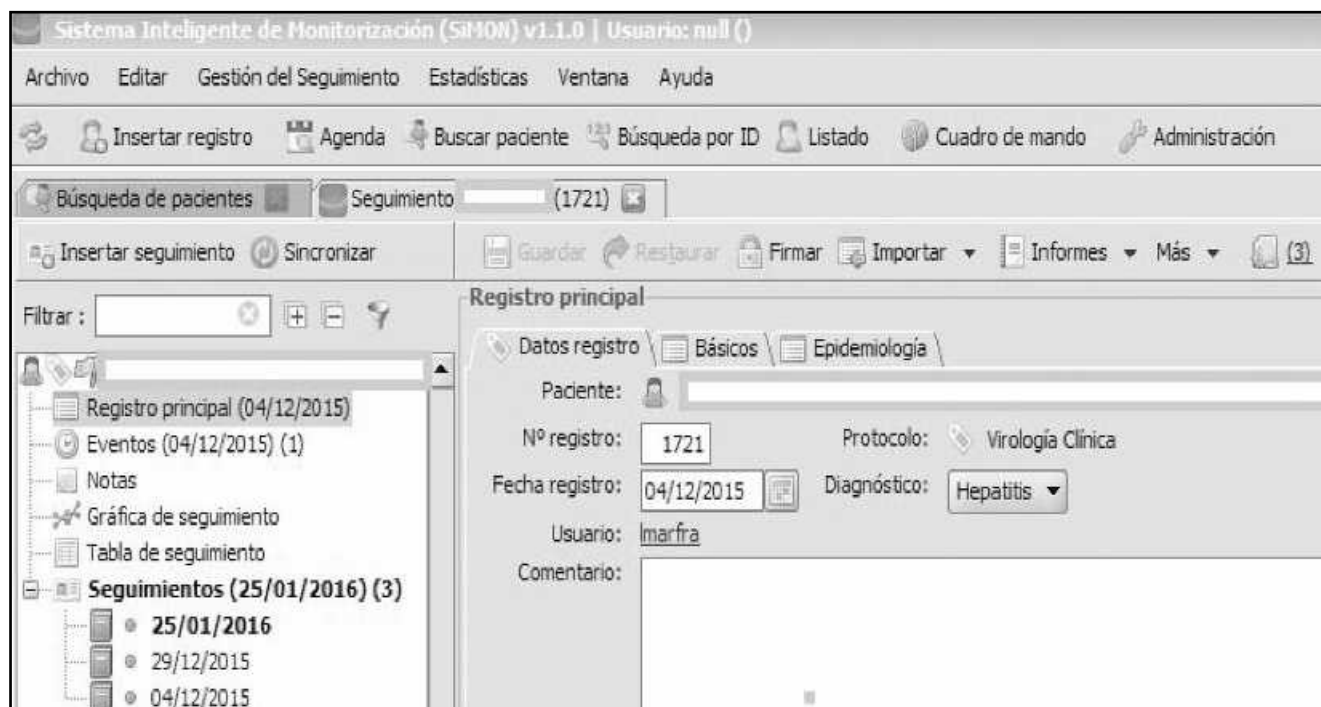


Figure 1. Main Menu in SIMON-VC.

detectable HCV RNA at week 12 after completing the treatment). For example, if a patient presents negative HCV virological load at week 4 of antiviral treatment, SiMON-VC will automatically generate the event "Rapid Virological Response-RVR", it will be registered as such, and it can be used for patient care or research purposes, because it is a "coded" computer record.

At the same time, alerts have been included for Discontinuation Rules of the antiviral treatment, during the use of dual therapy based on Pegylated Interferon + Ribavirin, and triple therapy based on first-generation Protease Inhibitors.

b.2. Treatment safety events. Alerts

Events associated with treatment safety are entered manually during the clinical interview with the patient by the Pharmacist in the Outpatient Unit, selecting those adverse events reported by the patient from a predefined database that includes all adverse events described for the antiviral treatment.

Safety events are also automatically generated, which appear as SiMON-VC alerts, with the objective of being support systems for decision making. For example, events associated with potential contraindications of the antiviral treatment according to the basal data of the patient, lab data from the patient, or events associated with incorrect dosing. Based on event generation the system will suggest a recommendation or pharmaceutical action according to the alert issued.

Safety alerts for haematological adverse events have also been predefined according to their severity, and

these are automatically generated and entered based on the blood parameters of the patient. Thus, for example, if a patient presents a haemoglobin level of 8 g/dL in a specific follow-up visit, the system will generate a "Grade III Anaemia" alert, and record it as an event.

Alerts for clinically significant interactions have also been predefined for each one of the medications used.

b.3. Pharmacist Action Events

Another type of coded events are those associated with Pharmacist actions derived from the clinical interview between Pharmacist and patient, and from the safety alerts generated in the visit by the patient. In total, 12 types of Pharmacy Interventions have been coded.

As an example, Figure 2 shows the events generated in that specific date for a patient throughout their pharmacotherapeutical follow-up, and associated with treatment efficacy (RVR: Rapid Virological Response), safety (Grade 1 Thrombocytopenia, fatigue, confusion, headache, insomnia) or active pharmaceutical actions such as drug-drug interaction, drug-food interaction, or information on medications.

c) Notes

This is an uncoded free-text field (and therefore, it cannot generate a computer network exploitation), where the Pharmacist enters various aspects associated with patient follow-up (for example: "reinforce information in the next visit", "analyze digoxin pharmacokinetics by pharmacological interaction", etc.).

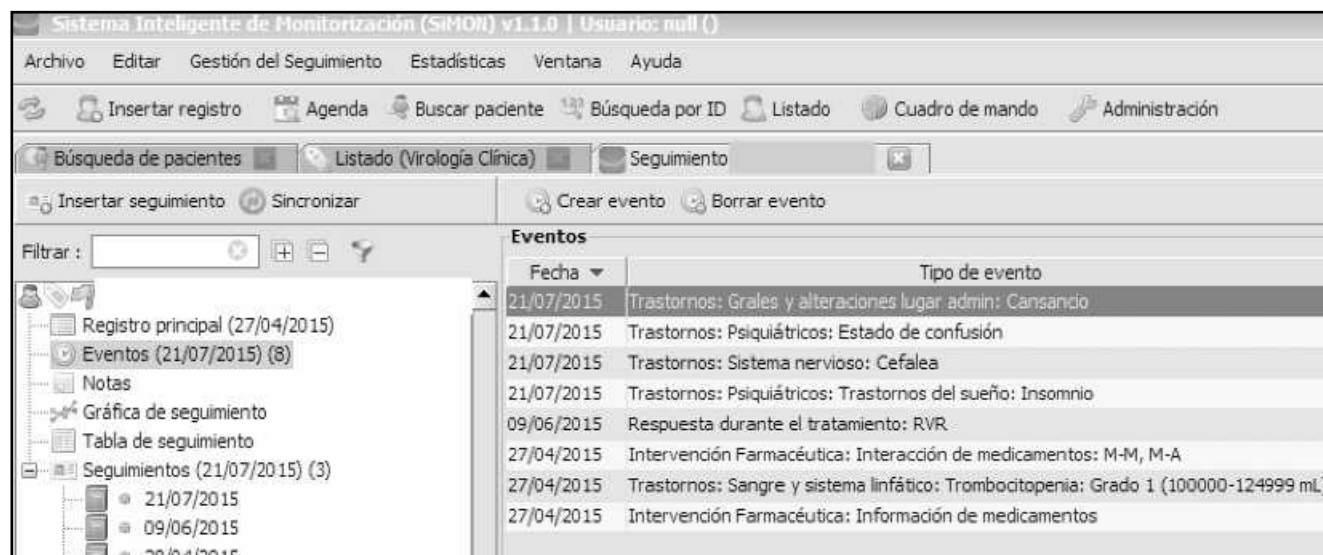


Figure 2. Events generated for a patient throughout their pharmacotherapeutical follow-up.

d) Monitoring Graphs

This SiMON-VC option allows to design temporary graphs that will show the evolution of patient parameters and treatments throughout all the monitoring conducted:

- Hepatic fibrosis grade of the patient.
- Treatment adherence.
- Blood count and biochemical tests.
- Child-Pugh Score.
- HCV viral load.

e) Monitoring Table

This is the table option by monitoring date, which allows the design of the Monitoring Graphs previously described. Figure 3 shows the Monitoring Graph for platelet count recovery of a patient throughout their treatment.

f) Follow-up Visits

The essential option in SiMON-VC is Follow-up Visits, where the greatest part of the information for the system is generated for each patient during their pharmacological treatment. The number of Follow-up Visits for each patient is equal to their number of visits to the Pharmacy Unit, including the first one on the day of treatment initiation, and the last follow-up visit (and closure of the patient record), at 12-24 weeks after the day of pharmacological treatment completion (with the objective of recording the 12-24 Sustained Virological Response).

Each Follow-up Visit is structured into three tabs, where the greatest part of the electronic clinical record data are entered for the date of that visit; there is stratification by colours of the values based on the normality range, information about the variation in the value com-

pared with the previous follow-up visit, and an alert is generated if a predefined rule is met:

- Follow-up Visit:
 - Date and internal identification number of the follow-up visit.
 - Follow-up duration (time since the previous follow-up visit recorded).
- Parameters:
 - Age
 - Treatment week.
 - HVC RNA.
 - Treatment adherence for each medication.
 - Biochemical tests, Blood Counts, Coagulation, Pharmacokinetics, etc.
- Treatment:
 - Medications and dosing regimen.

The follow-up for the Treatment Adherence parameter presents a particular interest in the monographic PhC visit; this is automatically generated in each patient visit, by manually entering the number of remaining dosing units on the day of the visit. An algorithm has been designed to enter the date of the follow-up visit (current and previous), medication units dispensed, and medication stock (current and previous), and the result obtained is the percentage of Treatment Adherence by medication (Figure 4).

SiMON-VC features

The main feature of SiMON-VC is being a Pharmaceutical Care supporting system for patients with Chronic Hepatitis C, as shown in the previous chapter describing its structure. Besides, SiMON-VC presents the following features that are developed in a completely versatile setting:

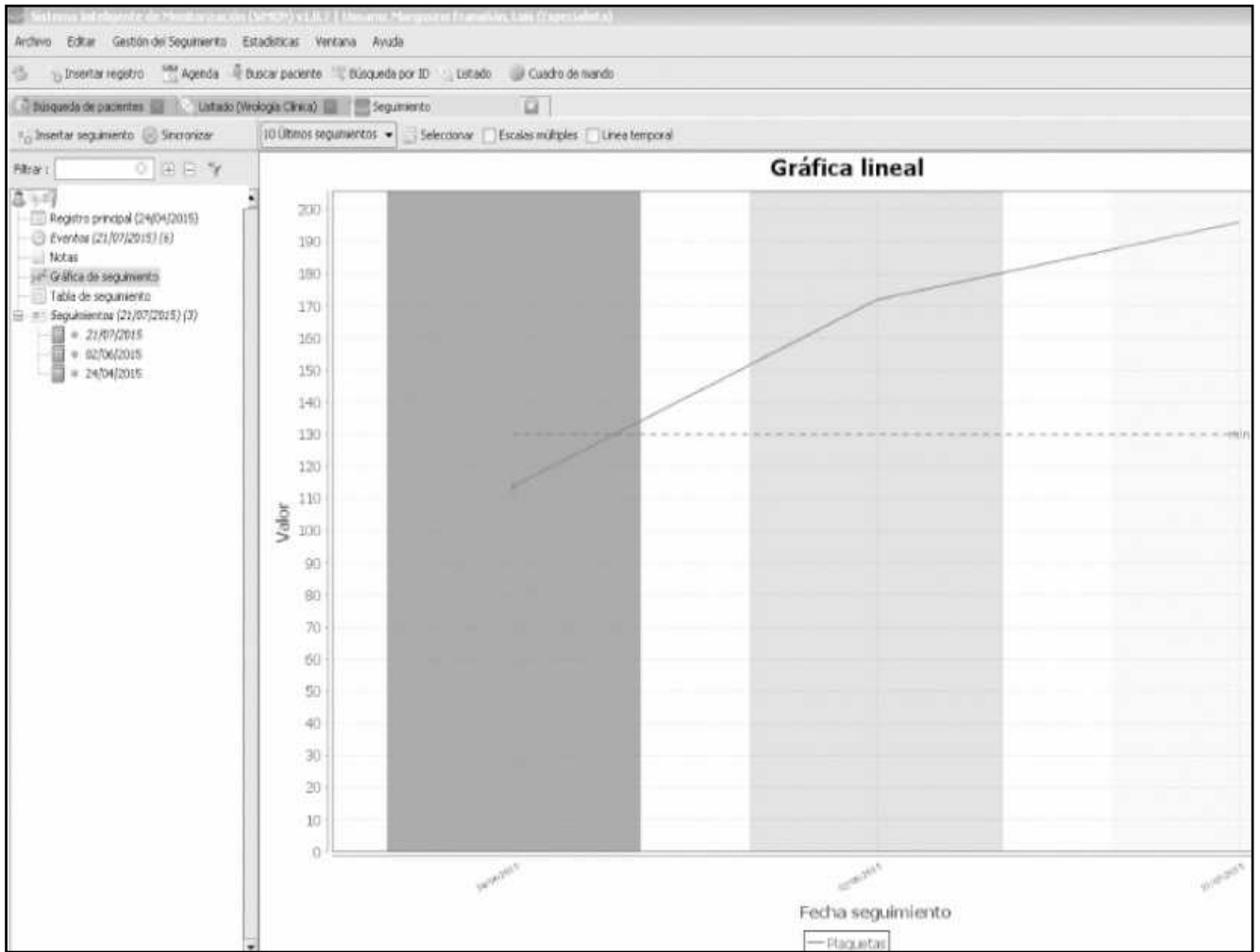


Figure 3. Monitoring graph for the platelet count evolution of a patient throughout their pharmacotherapeutical follow-up.

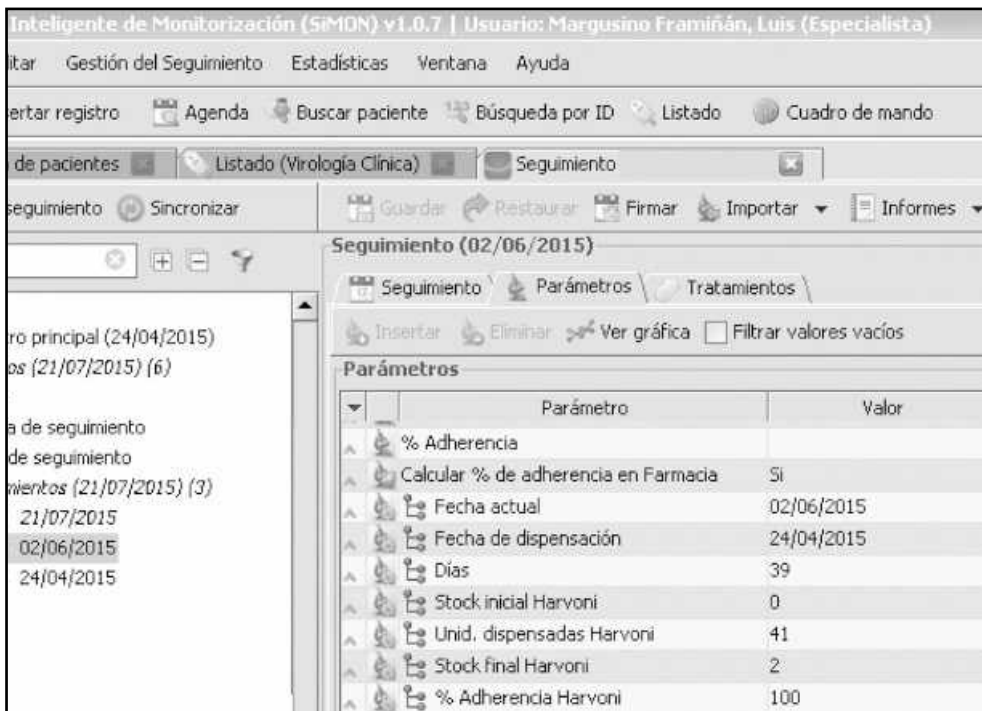


Figure 4. Estimation of anti-viral treatment adherence at each of the follow-up visits at the Pharmaceutical Care Unit.

- a) Report Generation.
- b) Pharmaceutical Care Documentation.
- c) Control Panel for Activity, Quality and Safety.
- d) Research.

a) Report Generation

SiMON-VC issues reports based on data from the main record or the follow-up visits. Its versatility and autonomy allows selecting the type of report and presenting them as tables or graphs, with transversal or longitudinal monitoring.

b) Pharmaceutical Care Documentation

PhC documentation provided by the Pharmacist for each visit at the Outpatient Pharmacy Unit can be entered into the electronic clinical record by exporting to the clinical course of the patient all monitoring and reports previously recorded and signed by the Pharmacist in charge with their personal password, in order to enter it as a document on its export date. This function has a particular clinical interest in terms of the monitoring, secondary to detecting clinically significant interactions, and monitoring antiviral treatment adherence.

c) Control Panel for Activity, Quality and Safety

An essential aspect of the program is its potential to design, in a completely automatic and versatile manner, a control panel for Activity, Quality or Safety Indicators, to obtain indexes and generate alerts when previously determined standards are not met. This turns SiMON-VC into a Support System for Decision Making. As can be observed in Figure 1, the "Control Panel" option is part of the Main Menu in SiMON-VC.

This option also features a self-control system for quality of compliance with the essential basal data, which allows to identify directly those patients for whom these data have not been adequately recorded.

For example, Figure 5 shows the Control Panel in SiMON-VC for the first 2016 trimester, where two alerts for lack of protocol compliance can be seen (ninth line) relative to the proportion of patients with Grade 2 liver fibrosis, and the proportion of patients on a specific antiviral treatment (last line).

d) Research

A strength in this information system is the potential use with research purposes of a high amount of recor-

| Indicadores de calidad | Nombre | Población base | Población filtrada | Indicador | Estándar (Max) | Estándar (Min) |
|---|--------|----------------|--------------------|-----------|----------------|----------------|
| Pacientes con diagnóstico Hepatitis | | 236 | 236 | 100% | - | - |
| Pacientes Hepatitis Naive | | 236 | 133 | 56% | - | - |
| Pacientes Hepatitis NO Naive | | 236 | 103 | 44% | - | - |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA Tratamiento VHC | | 236 | 0 | 0% | - | 0% |
| Pacientes Hepatitis CON trasplante hepático | | 236 | 13 | 6% | - | - |
| Pacientes Hepatitis SIN trasplante hepático | | 236 | 222 | 94% | - | - |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA trasplante hepático | | 236 | 1 | 0% | - | 0% |
| Pacientes Hepatitis con grado de Fibrosis inicial F0-1 | | 236 | 10 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con grado de Fibrosis inicial F2 | | 236 | 63 | 27% | 25% | - |
| Pacientes Hepatitis con grado de Fibrosis inicial F3 | | 236 | 61 | 26% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con grado de Fibrosis inicial F4 | | 236 | 102 | 43% | - | - |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA Grado de Fibrosis inicial | | 236 | 0 | 0% | - | 0% |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA Genotipo VHC | | 236 | 0 | 0% | - | 0% |
| Pacientes Hepatitis con Bi-terapia | | 236 | 0 | 0% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Tri-Terapia | | 236 | 2 | 1% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Olysio | | 236 | 11 | 5% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Daclatasvir | | 236 | 9 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Daclinzá | | 236 | 4 | 2% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Harvoni | | 236 | 79 | 33% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Ribavirina | | 236 | 11 | 5% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Daclinzá+Ribavirina | | 236 | 5 | 2% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Daclatasvir+Ribavirina | | 236 | 10 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Olysio+Ribavirina | | 236 | 26 | 8% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Viekirax+Exiviera | | 236 | 27 | 11% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Viekirax+Exiviera+Ribavirina | | 236 | 41 | 17% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Viekirax+Ribavirina | | 236 | 10 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Harvoni+Ribavirina | | 236 | 9 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA Tipo de tratamiento | | 236 | 0 | 0% | - | 0% |
| Pacientes con tratamientos basados en Harvoni | | 236 | 86 | 37% | - | 35% |
| Pacientes con tratamientos basados en Viekirax+Exiviera | | 236 | 66 | 29% | - | 35% |

Figure 5. Control Panel for Activity and Quality Indicators.

ded and coded data that are entered or automatically generated in SIMON-VC, at the evaluation level of health outcomes derived of the use of medications and/or the PhC provided, through Big-Data and BI tools. Data can be exported to a file compatible with most statistical tools (Excel®, SPSS®...).

The program automatically generates graphs representing the analysis outcomes of data pre-determined by the user, both for the overall population registered and for specific patient profiles. Besides, it can create or modify through BI all types of population analysis, for patient record data as well as for any of the follow-up visits conducted until the end of Pharmaceutical Care in the Outpatient Unit, as shown in the next chapter.

SIMON-VC was implemented on January, 1st, 2012, after a previous validation period, and since then it is the information system used in the PhC Monographic Outpatient Unit for the record and follow-up of Chronic C Hepatitis patients on antiviral treatment. Table 3 shows

Table 3. Basal characteristics of patients included in SiMON-VC during the first year after the approval of the National Strategic Plan for Addressing Chronic Hepatitis C (enforced on April, 1st, 2015)

| Basal Characteristics | n | % |
|---|-------|------|
| Total patients | 665 | 100 |
| Gender | | |
| Male | 424 | 63.8 |
| Female | 241 | 36.2 |
| Mean age (mean±SD) | years | |
| HIV Co-infection | | |
| Yes | 108 | 16.2 |
| No | 557 | 83.8 |
| HCV Genotype | | |
| 1 | 475 | 71.4 |
| 2 | 35 | 5.3 |
| 3 | 86 | 12.9 |
| 4 | 69 | 10.4 |
| Basal Fibrosis | | |
| 0-1 | 41 | 6.2 |
| 2 | 206 | 30.9 |
| 3 | 180 | 27.1 |
| 4 | 238 | 35.8 |
| Type of patient | | |
| Naïve | 416 | 62.6 |
| Previously treated | 249 | 37.4 |
| Liver Transplant | | |
| Yes | 35 | 5.3 |
| No | 630 | 94.7 |
| Medications | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir±Ribavirin | 320 | 48.1 |
| Paritaprevir-r/Ombitasvir/ Dasabuvir±Ribavirin | 167 | 25.1 |
| Sofosbuvir+Daclatasvir±Ribavirin | 73 | 11.0 |
| Sofosbuvir+Simeprevir±Ribavirin | 40 | 6.0 |
| Other combinations | 65 | 9.8 |

the basal record data of those patients who initiated an antiviral treatment course between April, 1st, 2015 and April, 1st, 2016 (1 natural year since the implementation of the National Strategic Plan for Addressing Chronic Hepatitis C by the Spanish Government). During this period, 665 patients have initiated antiviral treatment against HCV, and 2,493 follow-up visits have been conducted.

During this follow-up, automatic and manual events have been generated and entered for each patient, associated with antiviral treatment efficacy and safety, or pharmaceutical interventions. Table 4 includes the main events during the analyzed period.

Discussion

Pharmaceutical Care for outpatients provided by Pharmacy Units in Spanish hospitals is an activity that had its main driver in 1991, with the change of the prescription and dispensing setting for different medicinal products in the National Health System⁵. Since then, this activity has gradually increased year after year, and different national and international positions have been stated, that have guided Hospital Pharmacists regarding the objectives and procedures to follow in its development⁶⁻¹⁴, putting forward a series of strategies to encourage patient-centered Pharmaceutical Care, collaboration in multidisciplinary teams, documentation of the care provided, and joint responsibility in health outcomes.

More recently, in the past two decades, different initiatives have been driven by the professional associations of reference in the Spanish Hospital Pharmacy setting; these have encouraged new strategic lines to

Table 4. Efficacy, Safety, and Pharmaceutical Actions Events generated

| Types of Events | n | % |
|--|-----|------|
| Efficacy Events | | |
| Rapid Virological Response | 637 | 95.8 |
| Sustained Virological Response at Week 12 | 652 | 98.1 |
| Safety Events | | |
| Headache | 138 | 20.8 |
| Grade I Thrombopenia | 122 | 18.3 |
| Grade II Thrombopenia | 99 | 14.9 |
| Grade I Neutropenia | 94 | 14.1 |
| Grade I Leucopenia | 91 | 13.7 |
| Grade I Hyperbilirubinemia | 66 | 9.9 |
| Asthenia | 58 | 8.7 |
| Pruritus | 50 | 7.5 |
| Grade II Hyperbilirubinemia | 47 | 7.1 |
| Insomnia | 46 | 6.9 |
| Grade I Anaemia | 45 | 6.8 |
| Grade II Neutropenia | 40 | 6.0 |
| Pharmaceutical Actions Events | | |
| Clinically significant interactions | 166 | 25.0 |

be implemented in general Hospital Pharmacy practice, and particularly in the outpatient practice, such as the development of new technologies and integrated information systems, patient care quality and safety, and research¹⁵⁻²⁰. Aligned with these strategic lines, Spanish Hospital Pharmacy Units have developed numerous actions focused on the implementation of Assisted prescription programs for Computerized Physician Order Entry, both for hospitalized patients and outpatients, following the initiatives by the Spanish Society of Hospital Pharmacy²¹; they have driven the certification by authorized companies of the quality developed, and they have encouraged research, particularly in the field of health outcomes by new pharmacological treatments.

However, Pharmacotherapeutical Monitoring is a core procedure in the Hospital Pharmaceutical Care area, where no tools have been developed to meet these strategic lines previously mentioned (information systems, quality-safety and research). In this sense, SiMON-VC is the first integrated information system developed in Spain that facilitates the pharmacotherapeutical monitoring of patients under the responsibility of the Hospital Pharmacist, specifically outpatients infected with Hepatitis C virus who are on antiviral treatment.

As has been shown in the previous sections about the structure and features of SiMON-VC, this information system meets all requirements initially proposed for its development, by maximizing the quality of the Pharmaceutical Care provided in the Outpatient Pharmacy Unit, and increasing antiviral treatment safety.

Firstly, SiMON-VC is a very versatile information system constantly updated, because it is developed through the on-going collaboration between pharmacists and physicians responsible for HCV patient care and the Hospital Information System Units. This allows to avoid unnecessary latency periods at the time of updating medications, clinical variables, or new alerts issued by Spanish or European regulating agencies. And at the same time, it strengthens the multidisciplinary collaboration of healthcare professionals managing the patient, not only through its technological development, but also through its joint use in patient visits to the physician and the pharmacy.

This system is integrated with the rest of information systems in the hospital, which allows the automatic entry of all parametric data in the rest of the hospital information systems (admission, biochemistry, blood count, coagulation, microbiology, anatomopathology, etc.), thus reducing as much as possible the time required and the potential errors derived from the manual entry of variables. All information systems used by all hospital units can be integrated with SiMON-VC.

Through the Record, Basics and Epidemiology Data from the Main Record, SiMON-VC generates a database including all HCV patients seen in the Pharmacy Unit, with those records required for a subsequent joint or stratified use of patient data for research purposes.

Some essential aspects in the pharmacotherapeutical monitoring of outpatients are: assessment of treatment efficacy and safety, adherence to the treatment dispensed in the Pharmaceutical Care Unit, or drug-drug or drug-food interactions. SiMON-VC incorporates all these aspects, which can be automatically included from the clinical record or manually entered during the Pharmacist-patient clinical interview; the required variables include HCV viral load before and during treatment and after its completion, lab values (biochemical, blood tests...), records of dispensing and return of medications or concomitant medications. And also from the perspective of Pharmaceutical Care, SiMON-VC allows to enter all Pharmacist actions provided to the patient.

A key aspect of the information system from the perspective of patient care safety is the previous definition and automatic generation of safety alerts during the Pharmaceutical Care visit, both regarding indication-contraindication, clinically significant interactions, or dosing regimen of the pharmacological treatment, and therapy outcomes in terms of safety (for example, development of severe haematological effects) and efficacy (for example, lack of response or virological relapse). The alerts generated allow the Pharmacist to take proactive actions regarding pharmacological treatment (dose adjustment, recommendation for pharmacokinetic monitoring, or close blood pressure monitoring in case of interactions, for example) in collaboration with the hospital physician responsible for the patient as well as with their Primary Care physician or pharmacist.

On the other hand, the potential to design and generate predefined reports with the relevant information about pharmacotherapeutical monitoring (for example, graphs of adherence to antiviral treatment, development of adverse effects, or specific recommendations) and their export through digital signature to the electronic clinical record, will not only allow to document the Pharmaceutical Care provided, but also to share this information with the rest of the healthcare team managing these patients.

Moreover, SiMON-VC is a support system for decision making, which allows to define an Indicator Control Panel, with alerts when those standards determined are not met in terms of demographical data, antiviral treatment, etc. This function is widely used as a tool for the economic management of a very effective but undoubtedly costly treatment, because it allows to know not only the number of patients treated during the period of time selected, but also their stratification according to type of patient (HIV coinfection, transplant, initial fibrosis, previous treatment...) or type of antiviral treatment prescribed.

Finally, as described in the Features Section, SiMON-VC is an extremely potent tool for using codified data for research purposes, through the development of the Big-Data and BI tools. All patient data included in the

information system can be extracted for the generation of populations or sub-populations, sorted per condition required during a specific period of study, or exported to dynamic tables to allow their joint use. Besides, it is compatible with the main programs for data use and statistics, such as Excel® or SPSS®.

Logically, SiMON-VC presents limitations; from our point of view, the main one is that it does not allow to enter automatically from the pharmacotherapeutic history of the patient all their pharmacological treatment, both prescribed in the hospital setting and out of hospital, which therefore must be entered manually and requires a review (already routinely conducted) at each patient visit to the Pharmaceutical Care Unit. A constant update is also required, for example regarding the design of alerts, rules for action, or antiviral treatment contraindication.

Summing up, SiMON-VC is a pioneer information system in Spain; it is flexible, and allows to have a protocol designed by the same specialists involved in healthcare management of HCV patients. It incorporates, in a dynamic and intuitive way, all patient information required, with functions also in the setting of quality, safety, management and research; and it also encourages compliance of the strategic lines for the professional development of Hospital Pharmacists.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

References

1. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Gobierno de España. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud [página web]. Madrid. 2010. [20/06/2016]. Disponible en: <http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/pncalidad/PlanCalidad2010.pdf>
2. Servicio Galego de Saúde. Xunta de Galicia. [página web]. Estratexia SERGAS 2014. La sanidad pública al servicio del paciente. Santiago de Compostela. [28/03/2016]. Disponible en: http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia_Sergas_2014.pdf
3. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [página web]. Iniciativa 2020. Hacia el futuro con seguridad. Madrid. [28/03/2016]. Disponible en http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf
4. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de Salud. [página web]. [21/05/2015; 28/03/2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
5. Circular 11/91, de 17 de abril de 1992, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Cambio de ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas. Prosereme V.
6. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-43.
7. Organización Mundial de la Salud. El papel del Farmacéutico en el Sistema de atención de salud. Informe de la reunión de la OMS. Tokio. [03/09/1993; 12/06/2016]. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime9848.pdf>
8. Wiedenmayer K, Summers R, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. Federación Internacional Farmacéutica y Organización Mundial de la Salud. Desarrollo de la práctica de farmacia Centrada en la atención del paciente. Manual- edición 2006.
9. Díez M, Martín N. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica. [2001; 20/06/2016]. Disponible en: <http://www.sefh.es/consenso/consenso.pdf>
10. Calvo MV, Alós M, Giráldez J, Inaraja MT, Navarro A, Nicolás J, en representación del Grupo de Trabajo Atención Farmacéutica de la SEFH. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp* 2006; 30 (2): 120-3.
11. Bonal J, Alerany G, Bassons T, Gascón P. Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. En: Gamundi Planas MC, coordinadora Libro Farmacia Hospitalaria. SEFH; 2002. p. 275-93.
12. Organización Mundial de la Salud. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. [01/04/2010; 12/06/2016]. Disponible en: https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=331&table_id=
13. American College Clinical Pharmacy. "The Strategic Plan of the American College of Clinical Pharmacy to develop, advance, and position clinical pharmacists to fully contribute our unique expertise to the care of the patients". [11/10/2013; 12/06/2016]. Disponible en: https://www.accp.com/docs/about/ACCP_Strategic_Plan.pdf
14. FORO. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. [01/01/2008; 12/06/2016]. Disponible en: http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/804/foro_at_farma.pdf
15. America Society Health System Pharmacists. "Pharmacy Practice Model Summit". *Am J Health-Syst Pharm*. 2011; 68:e43-49.
16. Manges I. Línea 3: Seguridad. *Farm Hosp*. 2011;35(Supl 1):28-32
17. SEFH. Plan Estratégico sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico. [2012; 12/06/2016]. Disponible en: www.sefh.es/sefhpdfs/plan_estrategico_sefh_af_paciente_cronico2012.pdf
18. Bermejo T, Pérez C. "Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España". *Farm Hosp*; 2007 (31): 17-22.
19. Bermejo T y Grupo TECNO. "Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario". *Farm Hosp*; 2010; 34(2): 56-58.
20. Lerma V, Poveda JL, Font I, Planells C. "Sistema de alertas asociado a prescripción electrónica asistida: análisis e identificación de puntos de mejora". *Farm Hosp*; 2007 (31): 276-282.
21. SEFH. Grupo Tecno. Prescripción electrónica asistida. [12/06/2016] Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/pea.pdf>

Aportación a la literatura científica

SiMON-VC es el primer sistema de información desarrollado para el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con hepatitis C crónica, que incorpora automáticamente datos registrados en la historia clínica electrónica.

Permite un seguimiento farmacoterapéutico más eficiente y seguro, una mejora continua de la calidad asistencial, promueve la corresponsabilidad en el resultado asistencial y facilita la investigación en resultados en salud.

Introducción

La utilización de las nuevas tecnologías de la información para mejorar la atención de los ciudadanos es una de líneas estratégicas del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud¹, que ha servido como base al desarrollo de las distintas estrategias sanitarias de los sistemas autonómicos de salud españoles. En Galicia, la Estrategia del Servicio Galego de Saúde 2014² incorpora esta línea estratégica, que ha servido de base, entre otras actuaciones, al desarrollo de una historia clínica

electrónica única para todo el ámbito regional en atención primaria y hospitalaria o a la prescripción en receta electrónica al 100% de la población atendida.

En nuestro hospital, el Servicio de Sistemas de Información, como parte de esta estrategia, ha desarrollado un sistema de información con un entorno tecnológico específico (Tabla 1) denominado mediante el acrónimo SiMON (Sistema inteligente de MONitorización de pacientes) con el objetivo de hacer más eficiente la atención al paciente y ayudar al facultativo en la toma de decisiones, mediante la automatización de la información disponible del paciente en cada momento dentro del entorno hospitalario. El Servicio de Farmacia se ha incorporado a este sistema (Tabla 2), mediante la implantación de tres protocolos ya en producción (seguimiento de pacientes con hepatitis C crónica a tratamiento antiviral, prescripción-validación-elaboración de mezclas de nutrición parenteral y trazabilidad de medicamentos biológicos mediante radiofrecuencia) y uno en desarrollo (farmacocinética-farmacogenética).

Una actividad central del farmacéutico de hospital en España es la atención farmacéutica a pacientes externos que, en nuestro hospital, se fundamenta en estrategias y estándares nacionales e internacionales, entre las que

Tabla 1.- Entorno tecnológico de SiMON.

Nodo Cliente

- **Hardware**

Procesador Intel® Core i5-2400 CPU 3.10GHz o mayor.
128 MB de memoria RAM; se recomiendan 256 MB.
150 MB de espacio libre disponible en la unidad de disco del sistema y 110 MB de espacio libre en la unidad de instalación.
Tarjeta de red.

- **Software**

Sistema operativo: Cualquiera que soporte una máquina virtual de Java superior a la versión 1.7.
Máquina Virtual de Java (1.7 o superior).

- **Comunicaciones**

Soporte del protocolo TCP/IP

Nodo Servidor de Aplicaciones

- **Hardware**

Procesador Intel® Core i5-2400 CPU 3.10GHz o mayor.
Intel EM64T o AMD Opteron.
Mínimo 512 MB de memoria RAM; se recomienda 1 GB.
1030 MB de espacio libre disponible en la unidad de disco del sistema.
Tarjeta de red.

- **Software**

Sistema operativo: Cualquiera que soporte una máquina virtual de Java superior a la versión 1.7.
Máquina Virtual de Java (Java 2 Technology Edition, V5.0 o superior).
WebSphere Application Server v8.5.

- **Comunicaciones**

Soporte del protocolo TCP/IP

Sistema Gestor de Base de Datos

Informix Dynamic Server v9.40 o superior.

Tabla 2.- *Protocolos SIMON en producción y en desarrollo (en letra cursiva los implantados desde el Servicio de Farmacia)*

En producción

Cardiología pediátrica
 Cardiopatías familiares
 Cirugía Vasculat
 Comité de tumores de Cáncer de Cabeza y Cuello
 Consulta alto riesgo CCR
 Consulta de Enfermería Pre-Diálisis
 Consulta preoperatoria catarata
 Cáncer colorrectal
 Cáncer de cabeza y cuello
 Diabetes
 Elongación ósea
 Hernia pared abdominal
 Insuficiencia cardiaca
 Libro de partos
 Libro de expectantes
 Neoplasias digestivas y peritoneales
 Neuro-Ortopedia
 Patología de mama
 Procesos hemorroidales
 Programa de atención paliativa
 Programa de Evaluación Corneal
 Pruebas Funcionales Cardiacas
 Queratoplastia
Registro NPT
 Resonancia magnética
 Reumatología
RFID en el Hospital de día
 Síndrome coronario agudo
 Terapias domiciliarias respiratorias
 Terapia Ocupacional
 Trasplante cardíaco
 Trasplante hepático
 Trasplante pancreático
 Trasplante pulmonar
 Trasplante renal
 Unidad Coronaria
Virología Clínica (VIH / VHC)

En desarrollo

Vía rápida de pulmón
 Dolor torácico
Farmacocinética-farmacogenética
 Ecocardiografía fetal
 Proyecto ERAS

caben destacar la Estrategia del Servicio Galego de Saúde 2014², Plan de Calidad y Política de Calidad del Hospital, Manual de Calidad del Servicio de Farmacia y la Iniciativa SEFH 2020 "Hacia el futuro con seguridad"³. En base a estos fundamentos, el Servicio de Farmacia de hospital ha planteado varios ejes estratégicos, entre los que se encuentran la Calidad y Seguridad Asistencial y Sistemas de Información y Tecnologías de la Comunicación.

En el ámbito de la atención farmacéutica a pacientes externos, dichos ejes han derivado, como línea de

actuación central, en la apertura de Consultas Monográficas de Atención Farmacéutica, hasta un total de 16 en la actualidad, atendidas por un farmacéutico sub-especializado en patologías específicas. Desde la entrada en vigor del Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C en abril 2015⁴, se creó, a partir de una Consulta Monográfica de Patologías Víricas pre-existente (VIH, VHC, VHB), una Consulta Monográfica Atención Farmacéutica Pacientes con Hepatitis C Crónica. Entre los objetivos de esta consulta se planteó el desarrollo de un Sistema de Información que promoviera:

- La calidad y eficiencia de la AF, automatizando la información del paciente relacionada con la Consulta Externa de Farmacia.
- La seguridad de los pacientes durante el tratamiento antiviral.
- La investigación sobre resultados en la salud.

Y con estas premisas se desarrolló un **Sistema inteligente de Monitorización de Virología Clínica (SiMON-VC)**, en colaboración con el Servicio de Sistemas de Información y el Servicio de Medicina Interna responsable del seguimiento médico de los pacientes con esta patología.

El objetivo de este trabajo es describir requisitos, estructura y prestaciones de SiMON-VC.

Método

El diseño de este sistema de información para seguimiento terapéutico e investigación de pacientes VHC en tratamiento antiviral, fue desarrollado por los farmacéuticos responsables de la atención farmacéutica de la consulta externa monográfica y con los informáticos del servicio de Sistemas de la Información, en reuniones quincenales durante un período de un año.

Finalmente se concluyó que el diseño de SiMON-VC debería permitir:

- Registrar pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento, con incorporación automática de los datos basales y epidemiológicos del paciente desde la historia clínica electrónica.
- Registrar seguimientos de AF en la Consulta Monográfica, que incorpore automáticamente los análisis hematológicos, bioquímicos y microbiológicos desde las bases de datos del Laboratorio.
- Generar eventos y alertas farmacéuticas automáticas en relación con la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico.
- Calcular la adherencia del paciente al tratamiento antiviral.
- Documentar la consulta farmacéutica en la historia clínica electrónica, mediante la exportación de los registros de atención farmacéutica.
- Generar un Cuadro de Mando de Actividad y un Cuadro de Mando de Calidad, con generación automática de índices y de alertas sobre los estándares predefinidos.

- Tratamiento estadístico de Big Data a través de herramientas de Business Intelligence (BI).
- Máxima versatilidad en explotación de datos.
En base a estos requisitos, se diseñó SiMON-VC con la estructura y prestaciones que se detallan a continuación.

Resultados

Estructura SiMON-VC.

SiMON-VC dispone de un menú principal que muestra la Figura 1, al que se accede con las claves individualizadas de cada farmacéutico y que se estructura en dos partes que contienen las siguientes pestañas con las diversas funcionalidades:

- Parte superior (fondo gris)
 - *Insertar registro*: Permite registrar cada ciclo de tratamiento antiviral de un paciente.
 - *Agenda*: Muestra un listado de los pacientes con cita previa el día de consulta de atención farmacéutica.
 - *Buscar paciente*, Búsqueda por ID, Listado: pestañas para localizar pacientes registrados.
 - *Cuadro de Mando*: Incorpora indicadores de actividad y calidad.
 - *Insertar seguimiento*: Genera un registro de los datos objetivos y subjetivos generados en cada una de las consultas con el paciente.
 - *Firmar*: Registra electrónicamente cada seguimiento en la historia clínica electrónica.
 - *Importar*: Permite el acceso a todos los datos parametrizados de la historia clínica del paciente.

- *Informes*: Genera informes con datos seleccionados por el farmacéutico.
- Parte inferior (fondo blanco, parte izquierda): tras el registro de un paciente incorpora en forma de árbol las siguientes opciones:
 - *Registro principal*.
 - *Eventos*.
 - *Notas*
 - *Gráfica de seguimiento*
 - *Tabla de seguimiento*.
 - *Seguimientos* (con las fechas de cada una de las consultas del paciente en el Servicio de Farmacia).
- Parte inferior (fondo blanco, parte derecha): muestra el contenido de cada una de las opciones del árbol anterior. Se describe a continuación.

a) Registro principal

Cada paciente tiene asignado un registro principal para cada ciclo de tratamiento antiviral. Como se observa en la Figura 1, se estructura en tres pestañas donde se incorporan de forma automática la mayoría de los datos de la historia clínica electrónica:

- Datos registro:
 - Identificación paciente (nombre y número de historia clínica).
 - Fecha y número de registro interno de SiMON-VC.
 - Diagnóstico: hepatitis C.
- Básicos:
 - Edad, género, raza, talla, trasplante hepático (si/no).
 - Epidemiología.
 - Año diagnóstico y vía de transmisión.

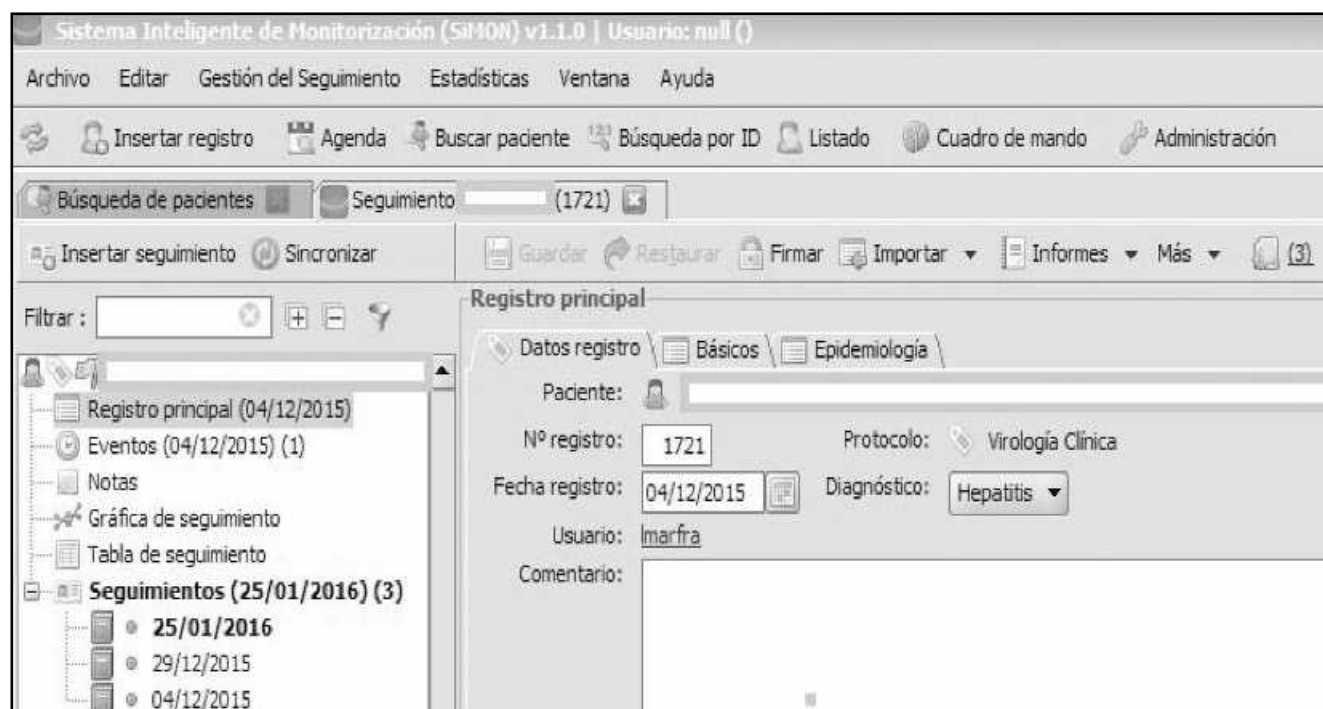


Figura 1. Menú principal SiMON-VC.

- Coinfección VHA, VHB, VIH (si/no). Sífilis (si/no)
- Genotipo VHC y Polimorfismo IL28B.
- Respuesta a tratamientos previos (naïve, recidivante, respondedor parcial, respondedor nulo, respuesta previa desconocida).
- Tratamiento antiviral. Fecha inicial y final.
- Fibrosis inicial y final.
- Respuesta viral sostenida (RVS: si/no).

b) Eventos

Una de las funcionalidades más importantes de SiMON-VC se basa en los Eventos relacionados con la efectividad y seguridad del tratamiento o con las actuaciones farmacéuticas. Los Eventos se predefinen mediante algoritmos en la estructura informática de SiMON-VC y tras incorporar de forma automática desde la historia clínica electrónica los datos que lo definen, surgen como una alerta informática en la pantalla del ordenador. Pueden ser incorporados y ser tratados posteriormente bien a través de un cuadro de mando de indicadores o estadísticamente para estudios de investigación.

b.1. Eventos de efectividad del tratamiento

En cuanto a la efectividad del tratamiento, SiMON-VC incorpora varios tipos de respuesta de forma codificada, que surgen como evento/alerta cuando los datos de Laboratorio de Microbiología se incorporan de forma automática en una visita de seguimiento. Se han definido como eventos las variables de efectividad propias del tratamiento antiviral frente a VHC: RVR-Respuesta Viral Rápida (negativización ARN-VHC a la semana 4 de tratamiento), RVTe- RV Temprana (negativización ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento), RVF-RV Final (negativización ARN-VHC al final del tratamiento) y RVS-RV Sostenida (negativización ARN-VHC 12 ó 24 semanas después de finalizado el tratamiento). Por ejemplo, si un paciente negativiza la carga viral del VHC a la semana 4 de tratamiento antiviral, SiMON-VC genera automáticamente el evento "Respuesta Viral Rápida-RVR", queda registrado como tal y puede ser explotado con fines asistenciales o de investigación ya que es un registro informático "codificado".

Asimismo, se han incorporado alertas sobre las Reglas de Parada del tratamiento antiviral, durante la utilización de biterapia basada en PegInterferón + Ribavirina y triterapia basada en los Inhibidores de Proteasa de primera generación.

b.2. Eventos de seguridad del tratamiento. Alertas

Los eventos relacionados con la seguridad del tratamiento, se incorporan manualmente durante la entrevista clínica al paciente por parte del farmacéutico de consulta externa seleccionando los efectos adversos que indique el paciente de una base de datos predefinida donde se recogen todos los efectos adversos descritos para el tratamiento antiviral.

También se generan eventos de seguridad de forma automática que surgen como alertas de SiMON-VC, con el objetivo de que sean sistemas de apoyo a la toma de decisiones. Por ejemplo, eventos relacionados con posibles contraindicaciones del tratamiento antiviral en función de los datos basales del paciente o datos de laboratorio del paciente o eventos relacionados con dosificaciones incorrectas. A partir de la generación del evento, el sistema propone una recomendación o actuación farmacéutica en función de la alerta que emitida.

Se han predefinido además las alertas de seguridad de los efectos adversos hematológicos en función de su gravedad y se generan e incorporan de manera automática en función de los datos hematimétricos del paciente. Así, por ejemplo, si un paciente en un seguimiento determinado tiene una cifra de hemoglobina de 8 g/dL, el sistema genera una alerta de "Anemia Grado III" y la registra como evento.

También se han predefinido las alertas de interacciones clínicamente significativas para cada uno de los medicamentos utilizados.

b.3. Eventos de actuaciones farmacéuticas.

Otro tipo de eventos codificados son los relacionados con las actuaciones farmacéuticas derivadas de la entrevista clínica entre farmacéutico-paciente y de las alertas de seguridad generadas en la consulta con el paciente. Se han codificado un total de 12 tipos de intervenciones farmacéuticas.

A modo de ejemplo, la Figura 2 muestra los eventos generados en la fecha señalada para un paciente a lo largo de su seguimiento farmacoterapéutico y relacionadas con la efectividad del tratamiento (RVR: respuesta viral rápida), seguridad (trombocitopenia grado 1, cansancio, estado de confusión, cefalea, insomnio) o actuaciones farmacéuticas activas como las interacción medicamento-medicamento (M-M), interacciones medicamento-alimento (M-A) o información de medicamentos.

c) Notas

Es un campo de texto libre no codificado (por tanto no explotable informáticamente), donde el farmacéutico registra aspectos varios relacionados con el seguimiento del paciente (por ejemplo, "reforzar información en siguiente visita a consulta", "analizar la farmacocinética de digoxina por interacción farmacológica", etc).

d) Gráficas de Seguimiento

Esta opción de SiMON-VC permite el diseño de gráficas temporales que muestran la evolución de parámetros y tratamientos del paciente a lo largo de todos los seguimientos realizados:

- Grado de fibrosis del paciente.
- Adhesión al tratamiento.
- Hematimetría y Bioquímica.
- Índice de Child-Pugh.
- Carga viral VHC.

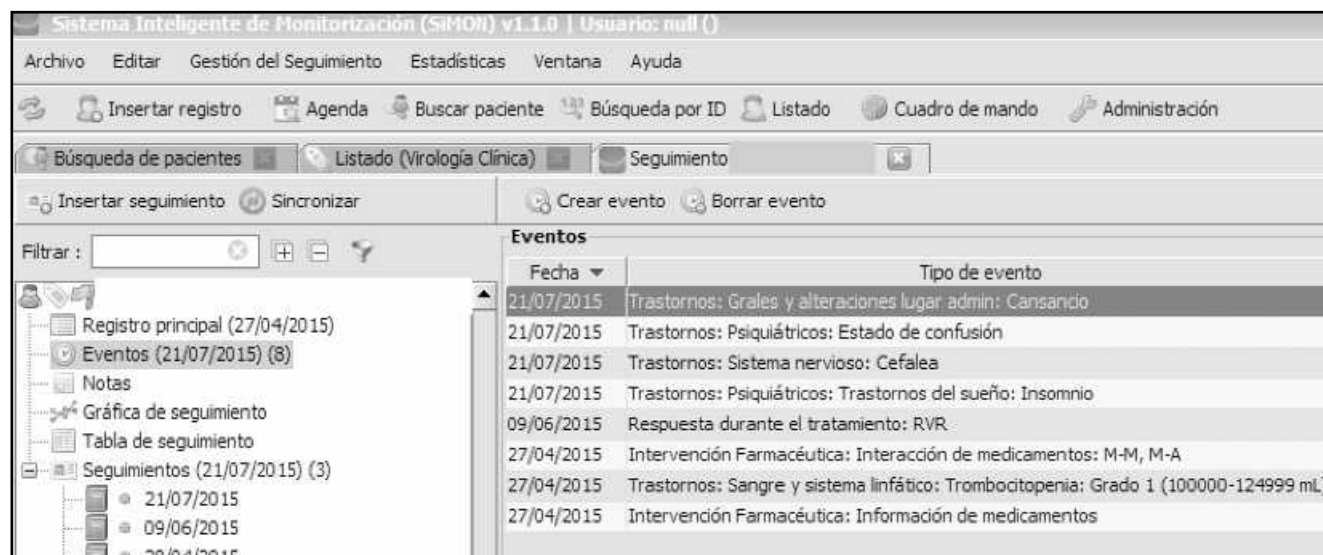


Figura 2. Eventos generados en un paciente a lo largo de su seguimiento farmacoterapéutico.

e) Tabla de seguimiento

Es la opción tabulada por fecha de seguimiento que permite el diseño de las Gráficas de Seguimiento descritas anteriormente. La Figura 3 muestra la gráfica de seguimiento de la recuperación del recuento plaquetario de un paciente a lo largo del tratamiento.

f) Seguimientos

La opción fundamental de SIMON-VC es la de Seguimientos, donde se genera la mayor parte de la información que el sistema incorpora de cada paciente durante su tratamiento farmacológico. Se generan tantos seguimientos por cada paciente como visitas realice a la consulta de farmacia, incluyendo el primer seguimiento el día de inicio de tratamiento y el último seguimiento (y cierre de registro del paciente), 12-24 semanas después de día fin de tratamiento farmacológico (con el objetivo de registrar la respuesta virológica sostenida 12-24).

Cada seguimiento se estructura en tres pestañas que incorporan de forma automática la mayoría de los datos de la historia clínica electrónica correspondientes a la fecha de esta visita, estratifica por colores valores en función del rango de normalidad, informa de la variación del valor con respecto al anterior seguimiento y genera una alerta si cumple una regla predefinida:

- Seguimiento:
 - Fecha y número de identificación interno de seguimiento.
 - Duración del seguimiento (tiempo transcurrido desde el anterior seguimiento registrado)
- Parámetros:
 - Edad.
 - Semana de tratamiento.
 - ARN del VHC.

- Adhesión a cada uno de los medicamentos.
- Bioquímica, Hematimetría, Coagulación, Farmacocinética, etc.
- Tratamiento:
 - Medicamentos y régimen posológico.

De particular interés en la consulta monográfica de AF, es el seguimiento del parámetro adherencia al tratamiento, que se genera automáticamente en cada visita del paciente la incorporar manualmente el número de unidades de dosificación sobrantes el día de la visita. Se ha diseñado un algoritmo que incorpora fecha del seguimiento (actual y previo), unidades de medicamento dispensadas y stock del medicamento (actual y previo) y se obtiene un porcentaje de adherencia por medicamento (Figura 4).

Prestaciones SIMON-VC

La principal prestación de SIMON-VC es como sistema de ayuda a la atención farmacéutica al paciente con hepatitis C crónica, tal y como se ha mostrado en el capítulo anterior donde se ha mostrado su estructura. Además, SIMON-VC presenta las siguientes prestaciones que se desarrollan en un entorno de total versatilidad:

- a) Generación de Informes.
- b) Documentación de la Atención Farmacéutica.
- c) Cuadro de Mando de Actividad, Calidad y Seguridad.
- d) Investigación.

a) Generación de Informes

SIMON-VC emite informes a partir de los datos del registro principal o de los seguimientos. Su versatilidad y autonomía permite seleccionar el tipo de informe y presentarlos en forma de tablas o gráficas, con seguimientos transversales o longitudinales.

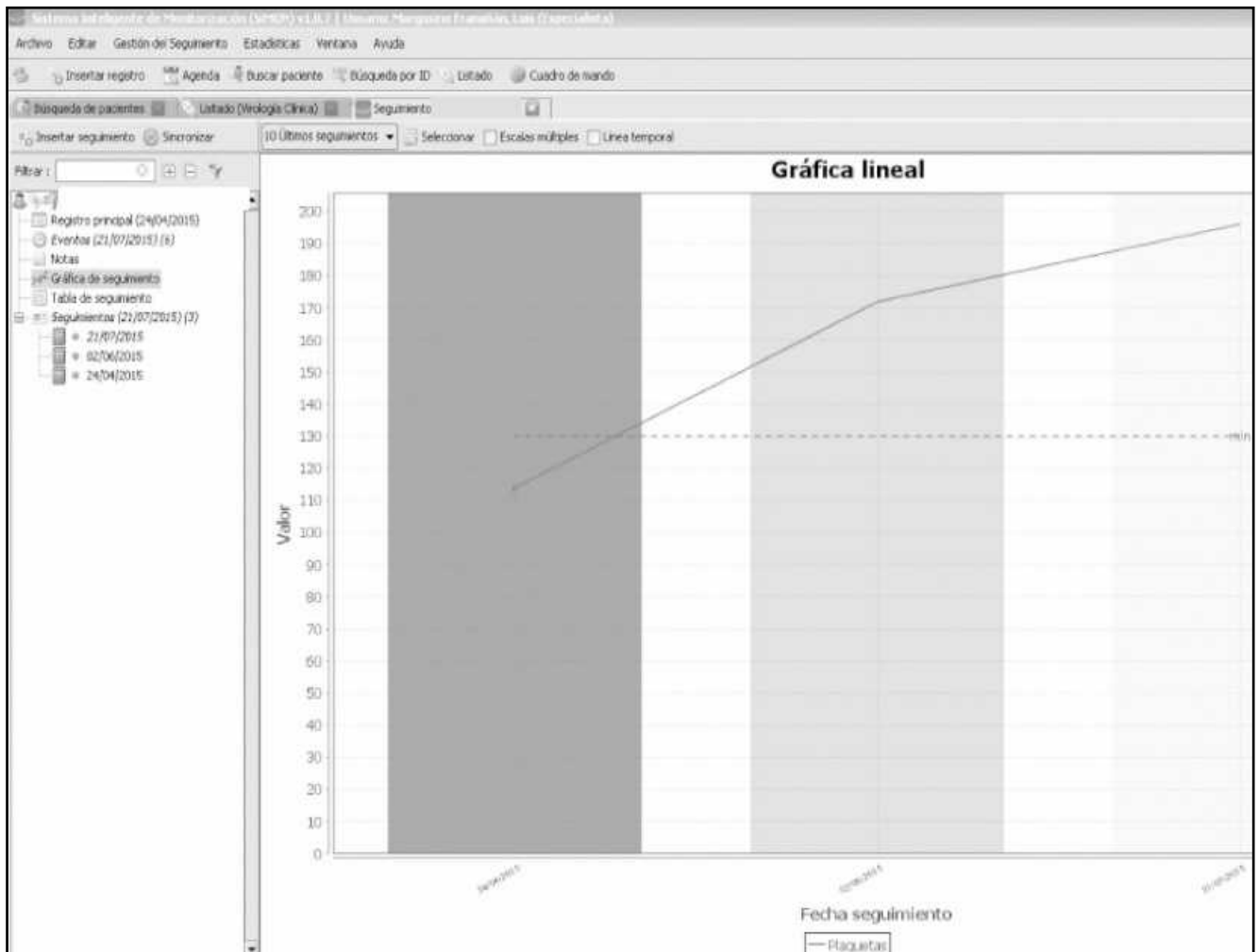


Figura 3. Gráfica de seguimiento de la evolución del recuento plaquetario de un paciente a lo largo de su seguimiento farmacoterapéutico.

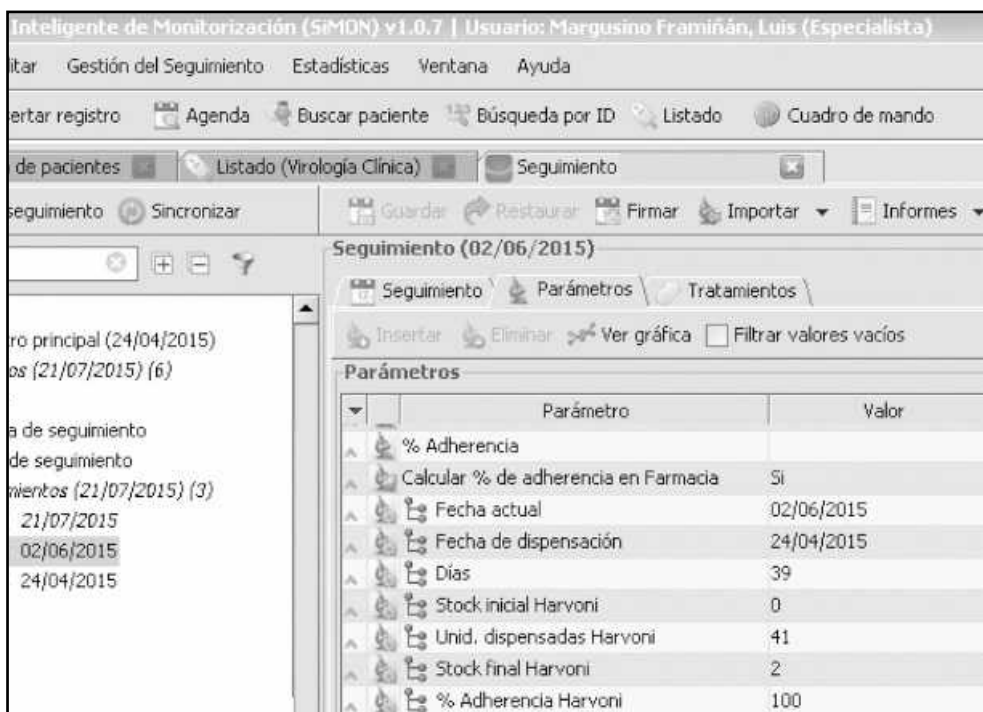


Figura 4. Cálculo de la adherencia al tratamiento antiviral a lo largo de cada uno de los seguimientos en consulta de atención farmacéutica.

b) Documentación de la Atención Farmacéutica

La documentación de la AF proporcionada por el farmacéutico en cada visita en Consultas Externa de Farmacia, puede incorporarse en la historia clínica electrónica mediante la exportación al curso clínico del paciente de todos los seguimientos e informes previamente registrados y firmados por el farmacéutico responsable con su clave personal, de manera que se incorpora como documento en la fecha de la exportación del mismo. Esta funcionalidad es de particular interés clínico en relación con el seguimiento secundario a la detección de interacciones clínicamente significativas y en el seguimiento de la adhesión al tratamiento antiviral.

c) Cuadro de Mando de Actividad, Calidad y Seguridad

Un aspecto fundamental del programa es la posibilidad de diseñar de forma totalmente automática y versátil un cuadro de mando de indicadores de actividad, calidad o seguridad, obtener índices y generar alertas de incumplimiento de estándares previamente establecidos, lo que convierte a SIMON-VC en un sistema de apoyo a la toma de decisiones. Como se observa en la Figura 1, la opción "Cuadro de Mando" forma parte del menú principal de SIMON-VC.

Esta opción dispone de un sistema de autocontrol de calidad de cumplimentación de datos basales esenciales, que permite identificar directamente los pacientes en los que no se ha realizado de forma correcta el registro de estos datos.

A modo de ejemplo, la Figura 5 muestra el Cuadro de Mando del SIMON-VC del primer trimestre 2016, donde se observan dos alertas de incumplimiento de protocolo (novena línea) en relación al porcentaje de pacientes con una fibrosis hepática grado 2 y al porcentaje de pacientes en tratamiento con un determinado tratamiento antiviral (última línea).

d) Investigación

Punto fuerte de este sistema de información es la posibilidad de utilizar con fines de investigación gran cantidad de datos registrados y codificados que se hayan incluido o generado automáticamente en SIMON-VC, a nivel de evaluación de los resultados sobre la salud derivados de la utilización de medicamentos y/o de la AF proporcionada, mediante herramientas de Big-Data y BI. Los datos pueden ser exportados a un fichero compatible con la mayoría de herramientas estadísticas (Excel®, SPSS®...).

| Indicadores de calidad | Nombre | Población base | Población filtrada | Indicador | Estándar (Max) | Estándar (Min) |
|---|--------|----------------|--------------------|-----------|----------------|----------------|
| Pacientes con diagnóstico Hepatitis | | 236 | 236 | 100% | - | - |
| Pacientes Hepatitis Naive | | 236 | 133 | 56% | - | - |
| Pacientes Hepatitis NO Naive | | 236 | 103 | 44% | - | - |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA Tratamiento VHC | | 236 | 0 | 0% | - | 0% |
| Pacientes Hepatitis CON trasplante hepático | | 236 | 13 | 6% | - | - |
| Pacientes Hepatitis SIN trasplante hepático | | 236 | 222 | 94% | - | - |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA trasplante hepático | | 236 | 1 | 0% | - | 0% |
| Pacientes Hepatitis con grado de Fibrosis inicial F0-1 | | 236 | 10 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con grado de Fibrosis inicial F2 | | 236 | 63 | 27% | 25% | - |
| Pacientes Hepatitis con grado de Fibrosis inicial F3 | | 236 | 61 | 26% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con grado de Fibrosis inicial F4 | | 236 | 102 | 43% | - | - |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA Grado de Fibrosis inicial | | 236 | 0 | 0% | - | 0% |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA Genotipo VHC | | 236 | 0 | 0% | - | 0% |
| Pacientes Hepatitis con Bi-terapia | | 236 | 0 | 0% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Tri-Terapia | | 236 | 2 | 1% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Olysio | | 236 | 11 | 5% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Daclatasvir | | 236 | 9 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Daclinzá | | 236 | 4 | 2% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Harvoni | | 236 | 79 | 33% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Ribavirina | | 236 | 11 | 5% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Daclinzá+Ribavirina | | 236 | 5 | 2% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Daclatasvir+Ribavirina | | 236 | 10 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Sovaldi+Olysio+Ribavirina | | 236 | 26 | 8% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Viekirax+Exiviera | | 236 | 27 | 11% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Viekirax+Exiviera+Ribavirina | | 236 | 41 | 17% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Viekirax+Ribavirina | | 236 | 10 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis con Harvoni+Ribavirina | | 236 | 9 | 4% | - | - |
| Pacientes Hepatitis que NO INDICA Tipo de tratamiento | | 236 | 0 | 0% | - | 0% |
| Pacientes con tratamientos basados en Harvoni | | 236 | 86 | 37% | - | 35% |
| Pacientes con tratamientos basados en Viekirax+Exiviera | | 236 | 66 | 29% | - | 35% |

Figura 5. Cuadro de Mando de indicadores de actividad y calidad.

El programa genera automáticamente las gráficas que representan los resultados del análisis de los datos que el usuario haya predeterminado, tanto de la población general registrada, como de determinados perfiles de pacientes. Además, mediante BI puede crear o modificar todo tipo de análisis poblacional, tanto de los datos registro del paciente, como de cualquiera de los seguimientos realizados hasta la finalización de la atención farmacéutica en consulta externa, como se muestra en el siguiente capítulo.

SiMON-VC se implantó, tras un período de validación previa, el 1 de enero de 2012 y desde entonces es el sistema de información utilizado en la consulta externa monográfica de AF a pacientes con hepatitis C crónica a tratamiento antiviral para su registro y seguimiento. La Tabla 3 muestra los datos basales de registro de los pacientes que iniciaron un ciclo de tratamiento antiviral desde el 1 de abril 2015 hasta el 1 abril 2016 (1 año natural desde la entrada en vigor del Plan Estratégico

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en SiMON-VC durante el primer año tras la aprobación del Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la Hepatitis C Crónica (entrada en vigor: 1 abril 2015).

| Características basales | n | % |
|-----------------------------------|------|------|
| Pacientes totales | 665 | 100 |
| Gender | | |
| Hombre | 424 | 63.8 |
| Mujer | 241 | 36.2 |
| Edad media (media±DE) | años | |
| Coinfección por VIH | | |
| Si | 108 | 16.2 |
| No | 557 | 83.8 |
| Genotipo VHC | | |
| 1 | 475 | 71.4 |
| 2 | 35 | 5.3 |
| 3 | 86 | 12.9 |
| 4 | 69 | 10.4 |
| Fibrosis basal | | |
| 0-1 | 41 | 6.2 |
| 2 | 206 | 30.9 |
| 3 | 180 | 27.1 |
| 4 | 238 | 35.8 |
| Tipo de paciente | | |
| Naive | 416 | 62.6 |
| Pretratado | 249 | 37.4 |
| Trasplante hepático | | |
| Si | 35 | 5.3 |
| No | 630 | 94.7 |
| Medications | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir±Ribavirina | 320 | 48.1 |
| Paritaprevir-r/Ombitasvir/ | | |
| Dasabuvir±Ribavirina | 167 | 25.1 |
| Sofosbuvir+Daclatasvir±Ribavirina | 73 | 11.0 |
| Sofosbuvir+Simeprevir±Ribavirina | 40 | 6.0 |
| Otras combinaciones | 65 | 9.8 |

Nacional para el Abordaje de la hepatitis C Crónica del Gobierno de España). Durante este período han iniciado tratamiento antiviral frente a VHC un total de 665 pacientes y se han realizado 2.493 seguimientos.

Durante los seguimientos se han generado eventos automatizados y manuales incorporados a cada paciente, tanto relacionados con la efectividad del tratamiento antiviral, su seguridad o intervenciones farmacéuticas. La Tabla 4 incluye los principales eventos durante el período analizado.

Discusión

La atención farmacéutica al paciente externo proporcionada desde los servicios de farmacia de hospitales españoles es una actividad que tuvo su principal impulso en el año 1991 con el cambio del ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas en el Sistema Nacional de Salud⁵. Desde entonces, esta actividad ha venido incrementándose año a año y se han sucedido diversos posicionamientos nacionales e internacionales que han guiado a los farmacéuticos de hospital sobre los objetivos y procedimientos a seguir en su desarrollo⁶⁻¹⁴, proponiendo una serie de estrategias que fomentasen la atención farmacéutica centrada en el paciente, la colaboración en equipos multidisciplinares, la documentación de la atención proporcionada y la corresponsabilidad en los resultados sobre la salud.

Más recientemente, en las dos últimas décadas, se han impulsado diversas iniciativas por parte de las asociaciones profesionales de referencia en el ámbito de la farmacia de hospital española que han impulsado nuevas líneas estratégicas a implementar en la prácti-

Tabla 4. Eventos de efectividad, seguridad y actuaciones farmacéuticas generados.

| Tipos de eventos | n | % |
|---|-----|------|
| Eventos de Efectividad | | |
| Respuesta viral rápida | 637 | 95.8 |
| Respuesta viral sostenida semana 12 | 652 | 98.1 |
| Eventos de Seguridad | | |
| Cefalea | 138 | 20.8 |
| Trombopenia grado I | 122 | 18.3 |
| Trombopenia grado II | 99 | 14.9 |
| Neutropenia grado I | 94 | 14.1 |
| Leucopenia grado I | 91 | 13.7 |
| Hiperbilirrubinemia grado I | 66 | 9.9 |
| Astenia | 58 | 8.7 |
| Prurito | 50 | 7.5 |
| Hiperbilirrubinemia grado II | 47 | 7.1 |
| Insomnio | 46 | 6.9 |
| Anemia grado I | 45 | 6.8 |
| Neutropenia grado II | 40 | 6.0 |
| Eventos de Actuaciones Farmacéuticas | | |
| Interacciones clínicamente significativas | 166 | 25.0 |

ca farmacéutica hospitalaria general y en la ambulatoria en particular como el desarrollo de nuevas tecnologías y sistemas de información integrados, calidad y seguridad asistencial e investigación¹⁵⁻²⁰. En línea con estas líneas estratégicas, los servicios de farmacia de hospital españoles han desarrollado numerosas actuaciones centradas en la implantación de la prescripción electrónica asistida tanto para pacientes ingresados o externos siguiendo las iniciativas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria²¹, han impulsado la certificación de la calidad desarrollada a través de empresas acreditadas y han fomentado la investigación especialmente en el campo de resultados sobre la salud de nuevos tratamientos farmacológicos.

Sin embargo, un procedimiento central en el campo de la atención farmacéutica hospitalaria sobre el que no se han desarrollado herramientas que cumplimenten las líneas estratégicas anteriormente indicadas (sistemas de información, calidad-seguridad e investigación) es el seguimiento farmacoterapéutico. En este sentido SiMON-VC, es el primer sistema de información integrado desarrollado en España que facilita el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes bajo la responsabilidad del farmacéutico de hospital, concretamente pacientes externos con infección por virus de la hepatitis C con tratamiento antiviral.

Como se ha mostrado en los apartados anteriores de estructura y prestaciones de SiMON-VC, este sistema de información cumple con los requisitos propuestos inicialmente para su desarrollo, maximizando la calidad de la atención farmacéutica proporcionada en consulta externa de Farmacia y aumentando la seguridad del tratamiento antiviral.

En primer lugar, SiMON-VC es un sistema de información muy versátil y en constante actualización ya que se desarrolla mediante la colaboración continua entre los farmacéuticos y médicos responsables de la atención al paciente VHC y los servicios informáticos del hospital. Esto permite evitar tiempos de latencia innecesarios a la hora de actualizar medicamentos, variables clínicas o nuevas alertas que emitan las agencias reguladoras españolas o europeas. Y, paralelamente, potencia la colaboración multidisciplinar de los profesionales sanitarios responsables del paciente, no solo a través de su desarrollo tecnológico si no mediante su utilización conjunta tanto en consulta médica como farmacéutica.

Es un sistema integrado con el resto de los sistemas de información del hospital, lo que permite la incorporación automática de todos los datos parametrizados en el resto de sistemas de información del hospital (admisión, bioquímica, hematimetría, coagulación, microbiología, anatomía patológica, etc) reduciendo al mínimo el tiempo consumido y los errores potenciales derivados de la incorporación manual de variables. Todos los sistemas de información utilizados por todos los servicios del hospital pueden integrarse con SiMON-VC.

A través de los Datos de Registro, Básicos y Epidemiología del Registro Principal, SiMON-VC genera una base de datos de todos los pacientes VHC atendidos en consulta de Farmacia, con los registros necesarios para una posterior explotación conjunta o estratificada de los pacientes con fines de investigación.

Aspectos fundamentales en el seguimiento farmacoterapéutico del paciente externo son la valoración de la efectividad del tratamiento, de su seguridad, de la adherencia al tratamiento dispensado en la consulta de atención farmacéutica o de las interacciones M-M o M-A. SiMON-VC incorpora todos estos aspectos al incluir automatizadamente desde la historia clínica o manualmente durante la entrevista clínica farmacéutico-paciente las variables necesarias, como la carga viral de VHC al inicio, durante y tras finalizar el tratamiento, los valores de laboratorio (bioquímica, hematimetría...), los registros de dispensación y devolución de medicamento o la medicación concomitante. Y, también desde el punto de vista de la atención farmacéutica, SiMON-VC permite el registro de las actuaciones farmacéuticas proporcionadas al paciente.

Un aspecto clave del sistema de información desde el punto de vista de la seguridad asistencial, es la definición previa y generación automática de alertas de seguridad durante la consulta de atención farmacéutica, tanto en relación a la indicación-contraindicación, interacciones clínicamente significativas o régimen posológico del tratamiento farmacológico como a los resultados de la terapia en términos de seguridad (desarrollo de efectos hematológicos graves, por ejemplo) y efectividad (falta de respuesta o rebrote viral, por ejemplo). Las alertas generadas permiten al farmacéutico desarrollar acciones proactivas en relación al tratamiento farmacológico (ajuste de dosis, recomendación de monitorización farmacocinética o seguimiento estrecho de la tensión arterial en caso de interacciones, por ejemplo) en colaboración tanto con el médico hospitalario responsable del paciente como con su médico o farmacéutico de Atención Primaria.

Por otro lado, la posibilidad de diseñar y generar informes predefinidos con la información relevante sobre el seguimiento farmacoterapéutico (por ejemplo gráficas de adherencia al tratamiento antiviral, desarrollo de efectos adversos o recomendaciones específicas) y su exportación mediante firma digital hacia la historia clínica electrónica, permite no solo documentar la atención farmacéutica proporcionada sino compartir esta información con el resto de equipo sanitario responsable de estos pacientes.

Asimismo, SiMON-VC es un sistema de apoyo a la toma de decisiones que permite la definición de un Cuadro de Mando de Indicadores, con alertas de incumplimiento de los estándares establecidos en relación a datos poblacionales, tratamiento antiviral, etc. Esta es una funcionalidad muy utilizada como herra-

mienta de gestión económica de un tratamiento muy eficiente pero indudablemente muy costoso, al permitir conocer no solo el número de pacientes tratados durante el período de tiempo que se seleccione, sino la estratificación de los mismos en función del tipo de paciente (coinfectado VIH, trasplante, fibrosis inicial, tratamiento previo...) o del tipo de tratamiento antiviral prescrito.

Finalmente, como se ha descrito en el apartado de Prestaciones, SiMON-VC es una potentísima herramienta de explotación de datos codificados con fines de investigación, mediante el desarrollo de herramientas Big-Data y BI. Todos los datos del paciente incluidos en el sistema de información pueden extraerse hacia la generación de poblaciones o sub-poblaciones, filtrarse por condición requerida durante un período de estudio determinado o exportarse hacia tablas dinámicas que permitan su explotación conjunta. Además, es compatible con los principales programas de explotación de datos y estadísticos, como Excel® o SPSS®.

Lógicamente, SiMON-VC tiene limitaciones. La principal limitación desde nuestro punto de vista es que no permite introducir automatizadamente desde la historia farmacoterapéutica del paciente todo su tratamiento farmacológico, tanto el prescrito en el ámbito hospitalario como extrahospitalario, por lo que tiene que incorporarse manualmente y requiere una revisión (que ya se hace de forma rutinaria) en cada visita del paciente a la consulta de atención farmacéutica. También requiere una actualización constante, por ejemplo, en relación al diseño de alertas, reglas de actuación o contraindicación del tratamiento antiviral.

En resumen, SiMON-VC es un sistema de información pionero en España, versátil, que permite disponer de un protocolo diseñado por los propios especialistas implicados en la atención sanitaria de pacientes con VHC, que, de manera ágil e intuitiva, incorpora toda la información necesaria de los pacientes, con funcionalidades también en el ámbito de la calidad, seguridad, gestión e investigación y que promueve la cumplimentación de las líneas estratégicas del desarrollo profesional de los farmacéuticos de hospital.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Referencias

1. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Gobierno de España. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud [página web]. Madrid. 2010. [20/06/2016].
2. Servicio Galego de Saúde. Xunta de Galicia. [página web]. Estratexia SERGAS 2014. La sanidad pública al servicio del paciente. Santiago de Compostela. [28/03/2016]. Disponible en: http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia_Sergas_2014.pdf
3. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [página web]. Iniciativa 2020. Hacia el futuro con seguridad. Madrid. [28/03/2016]. Disponible en http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf
4. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de Salud. [página web]. [21/05/2015; 28/03/2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
5. Circular 11/91, de 17 de abril de 1992, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Cambio de ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas. Prosereme V.
6. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-43.
7. Organización Mundial de la Salud. El papel del Farmacéutico en el Sistema de atención de salud. Informe de la reunión de la OMS. Tokio. [03/09/1993; 12/06/2016].
8. Wiedenmayer K, Summers R, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. Federación Internacional Farmacéutica y Organización Mundial de la Salud. Desarrollo de la práctica de farmacia Centrada en la atención del paciente. Manual- edición 2006.
9. Díez M, Martín N. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica. [2001; 20/06/2016]. Disponible en: <http://www.sefh.es/consenso/consenso.pdf>
10. Calvo MV, Alós M, Giráldez J, Inaraja MT, Navarro A, Nicolás J, en representación del Grupo de Trabajo Atención Farmacéutica de la SEFH. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp* 2006; 30 (2): 120-3.
11. Bonal J, Alerany G, Bassons T, Gascón P. Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. En: Gamundi Planas MC, coordinadora Libro Farmacia Hospitalaria. SEFH; 2002. p. 275-93.
12. Organización Mundial de la Salud. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. [01/04/2010; 12/06/2016]. Disponible en: https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=331&table_id=
13. American College Clinical Pharmacy. "The Strategic Plan of the American College of Clinical Pharmacy to develop, advance, and position clinical pharmacists to fully contribute our unique expertise to the care of the patients". [11/10/2013; 12/06/2016]. Disponible en: https://www.accp.com/docs/about/ACCP_Strategic_Plan.pdf
14. FORO. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. [01/01/2008; 12/06/2016]. Disponible en: http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/804/foro_at_farma.pdf
15. America Society Health System Pharmacists. "Pharmacy Practice Model Summit". *Am J Health-Syst Pharm*. 2011; 68:e43-49.
16. Mangues I. Línea 3: Seguridad. *Farm Hosp*. 2011;35(Supl 1):28-32
17. SEFH. Plan Estratégico sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico. [2012; 12/06/2016].
18. Bermejo T, Pérez C. "Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España". *Farm Hosp*; 2007 (31): 17-22.
19. Bermejo T y Grupo TECNO. "Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario". *Farm Hosp*; 2010; 34(2): 56-58.
20. Lerma V, Poveda JL, Font I, Planells C. "Sistema de alertas asociado a prescripción electrónica asistida: análisis e identificación de puntos de mejora". *Farm Hosp*; 2007 (31): 276-282.
21. SEFH. Grupo Tecno. Prescripción electrónica asistida. [12/06/2016] Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/pea.pdf>

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Martínez Gabarrón J, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Information systems in clinical pharmacy applied to parenteral nutrition management and traceability: a systematic review. Farm Hosp. 2017;41(1):89-104.
- Martínez Gabarrón J, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática. Farm Hosp. 2017;41(1):89-104.

**REVISIONES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Information systems in clinical pharmacy applied to parenteral nutrition management and traceability: a systematic review

Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática

Josefa Martínez Gabarrón¹, Javier Sanz-Valero^{2,3} and Carmina Wanden-Berghe⁴

¹Universidad Miguel Hernández. ²Universidad de Alicante. ³Universidad Miguel Hernández, ISABIAL-FISABIO. ⁴Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO).

Abstract

Objective: To review the scientific literature on clinical pharmacy information systems applied to parenteral nutrition (PN) management and traceability.

Method: A systematic review of the documents retrieved from the MEDLINE (PubMed), Web of Science, Scopus, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts (IPA) and Google Scholar databases up to May, 2016. The terms used, as descriptors and free text, were: "Parenteral Nutrition" and "Drug Information Services". The quality of the articles was assessed using the STROBE Questionnaire. The search was completed through consultation with experts and the bibliographic review of the articles selected.

Results: From the 153 references retrieved in our search, after applying inclusion and exclusion criteria, only 6 articles were selected for review. In three of them, flowcharts or some kind of graphical notation were designed in order to develop standard management systems, while three were based on computer programs. In two of the articles selected, a comprehensive management system had been designed for PN control and traceability.

Conclusions: PN must be integrated within a standardized system, to ensure its quality and reduce the risks associated with this therapy. The development of technologies applied to PN would enable to set up management systems that are more complete and easier to apply in a real setting. Therefore, we think it will be necessary to generate new specific articles and

Resumen

Objetivo: Revisar la literatura científica sobre los sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral (NP).

Método: Revisión sistemática de los documentos recuperados en las bases de datos MEDLINE (PubMed), Web of Science, Scopus, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts (IPA) y Google Académico hasta mayo de 2016. Los términos utilizados, como descriptores y texto libre, fueron: "Parenteral Nutrition" y "Drug Information Services". La calidad de los artículos se evaluó mediante el cuestionario STROBE. Se completó la búsqueda con la consulta a expertos y la revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados.

Resultado: De las 153 referencias recuperadas, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión seis artículos. Tres trabajos diseñaban diagramas de flujo, o algún tipo de notación gráfica, para desarrollar sistemas normalizados de gestión, y tres se basaban en programas informáticos. Dos de los trabajos seleccionados diseñaban un sistema de gestión integral de control y trazabilidad para la NP.

Conclusiones: La NP debe integrarse en un sistema estandarizado con el fin de asegurar la calidad y la minimización de los riesgos asociados a esta terapia. Disponer de tecnologías aplicadas a la NP permitiría configurar sistemas de gestión más completos y fáciles de aplicar en un contexto real. Por ende, se cree necesario la generación de nuevos trabajos y desarrollos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsanz@umh.es (Javier Sanz-Valero).

Recibido el 19 de julio de 2016; aceptado el 28 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10610



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

developments associated with PN management and traceability, in order to allow their constant monitoring and assessment.

KEYWORDS

Parenteral nutrition; Quality control; Process assessment; Information management; Traceability

Farm Hosp. 2017;41(1):89-104

Contribution to scientific literature

Parenteral Nutrient Mixtures (PN) present a risk of microbiological, chemical and physical contamination during their preparation, storage, distribution and administration process; these potential risks must be controlled with high levels of excellence, because their consequences can entail severe damage to patients. Therefore, it is necessary to generate new specific developments that will allow to control PN management and traceability, as well as their constant assessment.

The value of this review consists in showing the first contributions regarding different proposals for the comprehensive management of PN control and assessment, including from graphic notation systems to the most innovative technological developments that can be integrated within clinical practice.

Introduction

Parenteral Nutrient Mixtures (PN) enable to maintain an adequate nutritional status in patients with intravenous administration, when the oral or enteral administrations are insufficient or inadequate in order to supply the essential nutrients. PN can contain up to 50 components with a high potential of physical-chemical interactions between their ingredients, the bag, oxygen, temperature and light. These interactions are potentially iatrogenic, and in some cases can even endanger the life of the patient¹.

The great complexity of this formulation and the interdisciplinary nature of nutrition therapy turn this into a procedure particularly prone to errors². For this reason, PN is considered a high-risk therapy, and can have severe or fatal consequences for patients³. Therefore, it is essential to conduct a normalization or standardization of processes, because when clinical guidelines (practice standards and/or recommendations) are adequately applied by protocol, there is a reduction in their unjustified variability, and this will have a direct impact in quality improvement and the minimization of the risks associated with this type of therapy⁴.

Given that PN is a process formed by different stages or sub-processes, it is essential to have tools that will allow to assess the adherence in practice to those standards determined during its implementation, as well as to measure the outcomes derived from its introduction.

específicos en relación a la gestión y trazabilidad de la NP que permitan su control y evaluación constante.

PALABRAS CLAVE

Nutrición parenteral; Control de calidad; Evaluación de proceso; Gestión de la información; Trazabilidad

Farm Hosp. 2017;41(1):89-104

These tools are also required to allow the follow-up and traceability stated in Law 29/2006, for guarantees and rational use of medications and healthcare products⁵, and the Good Practice Guidelines for preparation of medications in Hospital Pharmacy Units⁶, so that, when risks are detected regarding medication quality and safety, it will be possible to react on time and adequately, thus avoiding any damage to the patient.

At the same time, major technological changes have appeared in recent years, which allow the use of computer applications in clinical practice; these will lead to an improvement in quality and higher adherence to guidelines, an optimization in disease monitoring, and a reduction in medications errors⁷. In this sense, and particularly in the prescription, transcription and preparation stages in the PN setting, efforts have been targeted toward the creation of clinical decision support systems and electronic prescription programs, which act as protocols for clinicians, monitor nutrition therapy, and incorporate alert systems⁸. Besides, these include systems that will automatically calculate the different components in the mixture, thus reducing the time used in formulation and any potential errors, and also improving patient safety and process quality⁹.

Therefore, the importance of this review consists in showing the first contributions regarding different proposals for the comprehensive management of PN control and assessment, including from graphic notation systems to the most innovative technological developments that can be integrated within clinical practice and streamline these processes. Consequently, the objective of this article was to review the scientific literature about clinical pharmacy information systems applied to parenteral nutrition management and traceability.

Material and Method

Design

A descriptive study and critical analysis of the articles retrieved in the bibliographic review through a systematic technique.

Data sources

All documents reviewed in this study were obtained through direct on-line search and access to scientific litera-

ture indexed in the following databases: MEDLINE (through PubMed); Scopus; Web of Science (ISI-Institute for Scientific Information); The Cochrane Library; International Pharmaceutical Abstracts (IPA) and Academic Google.

Information Treatment

The review included articles published in any country, by any institution or individual researcher, and in any language, that had been published since each of the databases questioned became indexed.

In order to define the terms of the search, the Medical Subject Headings (MeSH) was used; this is a thesaurus developed by the U.S. National Library of Medicine. «Parenteral Nutrition» and «Drug Information Services» were considered adequate descriptors (MeSH). These terms were also used, in text format, in order to interrogate the title and abstract record fields (*Title/Abstract*). The final search equation was developed through the use of boolean connectors to be used in the MEDLINE/PubMed databases, as appears below:

("Parenteral Nutrition"[Mesh]) OR "Parenteral Nutrition"[Title/Abstract]) AND ("Drug Information Services"[Mesh]) OR "Drug Information Services"[Title/Abstract]).

It was not necessary to use filters (limits). The same strategy was subsequently adapted to the characteristics of the other databases previously mentioned. The search was conducted from the first available date, according to the characteristics of each database, until May, 2016 (date of the last update).

Article Selection

In order to achieve the maximum level of evidence and the highest number of potential recommendations, it was decided to select for analyses those articles that met the inclusion criteria: the documents should be original and adequate to the objectives of the search, they should not be obsolete (measured by a median date of publication over 10 years)¹⁰, and should have been published in peer-reviewed journals. At the same time, the complete text of the article should be accessible. The study excluded those articles about information systems that did not offer data about PN management and traceability; and those articles identified as duplicate publications.

Additionally, as a secondary search and in order to reduce any potential publication bias, there was a review of the bibliographic list of the articles that were selected in the main search, with the object of identifying any studies that were not detected in the bibliographic database review. Specialists in this area of knowledge were also contacted, in order to learn about any potential grey literature existing.

Article selection was conducted independently by two of the authors of this review (JMG and JSV). In order to validate document selection, a standardized methodology was used, that determines that the concordance

value between these authors, through the Kappa Index, should be >0.80 (very good strength of agreement)¹¹. Any time this condition was met, any disagreements were solved through consultation with the third author (CWB) and subsequent consensus between all authors.

In order to evaluate the quality of the articles selected, the STROBE (*STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) [<http://www.strobe-statement.org>]¹² guidelines for publication of observational studies were used, which contain a list of 22 essential items that must be detailed in the publication of these studies. For each article selected, one point was assigned per each item present (if not applicable, there was no score). When an item included many points, these were evaluated independently, assigning the same value to each of them, and subsequently calculating an average (which was the final result for said item); in such a way that the score of one point per item could not be exceeded in any case.

The continuous control of information validity was conducted through double tables that allowed to detect and correct any errors through a new search in the originals. The studies chosen were grouped with the objective of systematizing the results and making them easier to understand. All relevant data in each article were summarized in a table; specifically, these were coded according to the first author in the bibliographic reference and year of publication, the country where the study was conducted, the population receiving the nutrition, type of nutrition, setting of administration, information system, and variables controlled by the system.

Results

When applying the search criteria described, 153 references in total were located: 24 (15.69%) were retrieved from MEDLINE, 19 (12.42%) from Scopus, 107 (69.93%) from Academic Google, and 3 (1.96%) were contributions by experts. No results were obtained from the search conducted in the Web of Science, Cochrane and IPA databases. From the articles retrieved, 11 (7.19%) were rejected because they were duplicated in more than one bibliographic database.

After applying inclusion and exclusion criteria (see Figure 1), 6 articles were left for review^{4,13-17}, (see Table 1). One article (0.65%)⁹ was excluded because it dealt with information systems, but did not offer any data about PN management and traceability.

When assessing agreement among authors regarding its relevancy, this was of 100%.

The six articles chosen presented an obsolescence of 1 year, measured by their median (Burton Kebler Index), with an 83.3% Price Index (proportion of articles with a publication date below 5 years). When assessing the quality of the articles chosen with the STROBE Questionnaire¹², the scores ranged between 9 and 17 (median 13.75) (Table 2).

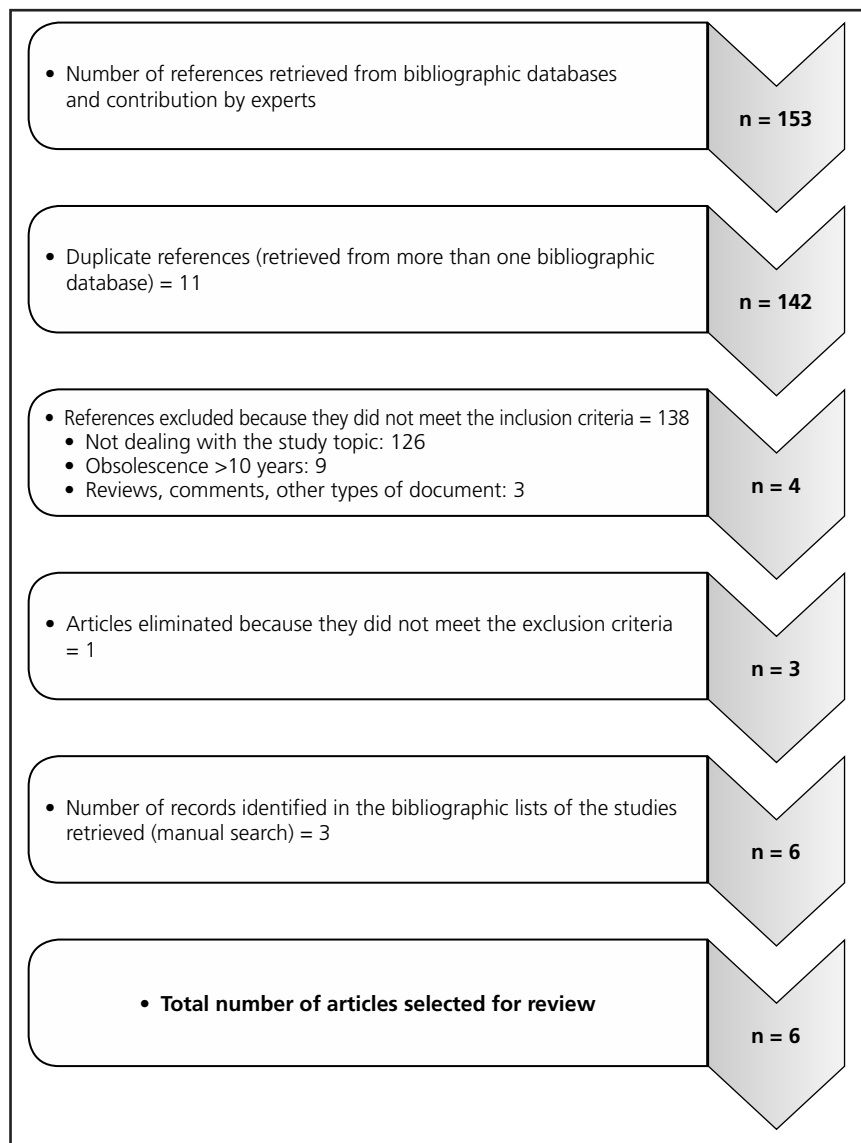


Figure 1. Flow chart for article selection.

All articles originated from Spanish institutions, and were written in Spanish. The year with the highest number of articles was 2015, with three publications (50%). The population of reference (i.e. treated with the type of nutrition on which the information system developed in each article was applied) was heterogeneous: 1 article focused only on hospitalized adult patients¹⁷, another one included adult and paediatric hospitalized patients¹⁵, 3 articles^{4,13,16} designed systems that could be applied both to hospitalized patients and outpatients, without differentiating between adult or paediatric patients. And no population of reference was specified in the methodological review by Sanz-Valero *et al.*¹⁴

All articles were applied to PN. Moreover, two of them^{4,15} developed systems for Specialized Nutrition Support (SNS) including Enteral Nutrition (EN) as well. One of the articles presented data for the use of systems in Clinical Nutrition as well as in Community Nutrition¹⁴.

Regarding the information systems detailed in each article, there are differences in terms of the type of system used and the incorporation of new technologies. Three of them^{4,16,17} used flow charts, or some type of graphic notation, in order to develop their proposals for management and traceability. The rest of the articles were based on computer programs^{13,14,15}.

The oldest study¹⁷, published in 2007 under the ISO rules (*International Organization for Standardization*), developed a normalized system for process description and documentation, with a sequential detail of circuits and associated activities, the staff in charge and guidelines for action. In another study⁴, a comprehensive dashboard was built to improve SNS practice, based on the identification of monitoring standards and indicators. Regarding the most recent studies, an article also developed a support system for SNS¹⁵, but in this case it was a computer application that allowed its normalization from a multidisciplinary approach, and integrated within the

Table 1. Characteristics of the 6 studies (assessed) about information systems for PN management and traceability

| Article | Country | Population of reference | Type of nutrition | Application setting | System | Variables monitored |
|--------------------------------------|---------|---|--------------------|---------------------|---|---|
| Alonso et al, 2016 ³ | Spain | Hp/Op | PN | Hospital Home | Mobile-Based Platform for Android that allows reading different labels (QR, Datamatrix, NFC) and exchanging data with the server for the implementation of monitoring and traceability procedures. | Traceability Hazard analysis Process evaluation Information management Adherence Quality of Care |
| Sanz-Valero et al, 2015 ⁴ | Spain | Hp/Op | Clinical nutrition | General | Analysis of the application of QR (Quick Response) Codes in combination with Web platforms. | Access to standardized protocols. Access to multimedia instructions for use. Exchange of information between carers and medical teams. |
| Siquier et al, 2015 ⁵ | Spain | Hospitalized patients (adult/ paediatric) | SNS PN/EN | Hospital | Computer program that allows SNS normalization with a multidisciplinary approach integrated in the electronic clinical record. Able to determine points with opportunity for improvement and evaluation of results. | Screening Evaluation Prescription Plan for Care Formulation Preparation Administration Follow-up Traceability |
| Bernabéu et al, 2015 ⁶ | Spain | Hp/Op | PN | Hospital Home | Graphic notation normalized through Business Process Modelling Notation (BPMN), which analyzes and describes the different stages within the overall PN process, and therefore facilitates risk analysis through the determination and monitoring of Critical Control Points (CCPs). | Traceability Hazard analysis |
| Sirvent et al, 2013 ⁴ | Spain | Hp/Op | SNS (PN/EN) | Hospital Home | Comprehensive dashboard for improving the practice of Specialized Nutritional Support, based on the identification of monitoring standards and indicators that will allow the self-evaluation of the improvements in the process obtained after the application of specific actions included in a portfolio of improvement initiatives. Definition of the strategic map for each standard, identifying to this aim the key objectives within each standard. | Nutritional Screening Nutritional Evaluation Plan for Nutritional Care Formulation and Preparation Dispensing Administration Monitoring Management Self-evaluation Quality Traceability |
| Miana et al, 2007 ¹⁷ | Spain | Adult Hp | PN | Hospital | A normalized system with description and documentation of processes. It determines quality and activity indicators. | Traceability Supervision |

PN = Parenteral Nutrition; EN: Enteral Nutrition; TPN: Total Parenteral Nutrition; Hp= Hospitalized patient; Op: Outpatient; SNS= Specialized Nutritional Support.

Table 2. Analysis of the Methodological Quality of the studies by the 22 Evaluation Items in the STROBE Guidelines¹²

| Article | Score in the Questionnaire Items ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | TOTAL | % ^b |
|------------------------------|---|---|---|---|---|----|---|---|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | | |
| Sirvent et al ⁴ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 0 | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 14 | 82.35 |
| Bernabéu et al ¹⁶ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 17 | 100 |
| Miana et al ¹⁷ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | NA | 0 | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 13 | 76.47 |
| Sanz et al ¹⁴ | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | NA | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 9 | 69.23 |
| Alonso et al ¹³ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 16 | 100 |
| Siquier et al ¹⁵ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | NA | 1 | NA | 0.5 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 13,5 | 79.41 |

^a 0 = does not meet the item or any of its parts; 1 = meets the item completely; 0 to 1 = meets partially the item; NA = non-applicable
^b = Proportion in which all the items are met, excluding those non-applicable (NA).

electronic clinical record. Another one used normalized graphic notation¹⁶, through Business Process Modelling Notation (BPMN), to analyze and describe the different stages within the overall PN process, which facilitated the analysis of each sub-process. The two remaining articles^{13,14}, published in 2016 and 2015, applied new technologies in their approach: in one article, an analysis was conducted on the application of QR (Quick Response) Codes in combination with Web platforms¹⁴, while the other one developed a mobile application for Android, which allowed reading different labels (QR, Datamatrix, NFC) and data exchange with a Web server for applying control and traceability procedures¹³.

However, only two of the selected articles showed the design for a comprehensive management system for PN control and traceability^{13,16}.

The variables controlled by the different systems developed depended on their objective. Thus, those systems created for SNS standardization^{4,15} included a higher number of clinical variables, from screening and nutritional evaluation of patients, prescription, nutrition formulation, preparation, dispensing and administration to patient monitoring. Additionally, these included management and traceability sections that allowed to evaluate their adequacy to the established standards. Other systems had been exclusively designed for the control of PN management and traceability^{13,16,17}.

Two articles^{13,16} were based upon Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) in order to control any potential risks by the processes included in the system.

Two articles^{4,17} identified and developed quality indicators that controlled the adequate implementation of the established standards. However, these were assessed after the process was completed. The systems designed through computer programs, in two of the articles^{13,15}, allowed to have a record repository that associated and evaluated variables at any point. Besides, these systems allowed the generation of notifications or alerts. On the contrary, two of the articles^{14,16} did not feature any system assessment method.

Discussion

It could be confirmed that the articles selected for review were completely valid for current times, as well as their interest for the topic chosen: Drug Information Systems applied to PN. In fact, the majority of documents retrieved had been published in recent years. The data obtained (median equal to 1 year) indicate an obsolescence lower than that observed in other articles previously published in the health science setting¹⁸. And it appears evident from its documentary analysis that both their obsolescence, measured by their median, and their Price Index, indicate the complete actuality of the matter studied¹⁹, belonging to a fully emerging area of knowledge.

When evaluating the quality of the articles through the STROBE Questionnaire¹², the score obtained was lower than that of other systematic reviews about observational articles. This might be due to the type of documents selected and the number of items in this form which are not applicable here (NA). Considering the majority of the designs collected in this article, possibly the STROBE Questionnaire might not be the most adequate in order to assess the quality of articles; and that is why the value obtained in the results is not as high as expected from thorough studies. However, there has been an attempt to reduce said limitation, because there is no awareness of the existence of any other questionnaire to evaluate the quality of observational articles, by coupling the absolute values obtained with relative values, and not including those points when their presentation was not applicable²⁰.

Contrary to what was expected, the documents reviewed came from Spanish institutions and were written in Spanish. This goes against usual bibliometric results, which show a clear prevalence of Anglo-Saxon institutions and the English language²¹. Probably this new line of research observed in Spanish institutions might be caused by the increasing and compelling need to work under quality criteria. There might also be some influence of the Home and Ambulatory Artificial Nutrition (NADYA) Group from the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE), and the Nutrition Group from the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH); both groups have a wide and productive experience in research, and have collaborated in the initiative and creation of the Health Research Project PI13/00464 «Optical recognition technologies applied to the traceability and Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) of parenteral nutrient mixtures» (<http://proyectoqr.umh.es/>).

It is a fact that there are articles about information systems for other types of medication, such as biosimilars, where current systems ensure the traceability of biologic products from the manufacturer to Pharmacy Units²². Other articles deal with the processes in the normalization of the supply chain that allow a systematic collection of information²³.

The most vulnerable point in traceability compliance is the spontaneous report system, due to the manual nature of data transfer. Any efforts to improve traceability must be focused, at short term, in encouraging healthcare professionals and patients to register and report detailed information of the normalized processes. On the other hand, long-term solutions involve a wider access and an increase in electronic data exchange, as was confirmed in the study by Vermeer *et al.*²².

In the context of clinical nutrition, the information provided by technology will lead to a significant improvement in patient safety. Computer programs are useful tools for prescription validation, calculations, identifying preparations, and process management^{24,25}. This will prevent any errors in transcription, dose calculation

and preparation, and will provide information based on clinical recommendations, that will support decision making. There is an increasing number of automatic systems that allow to manage jointly the clinical and lab test follow-up of patients, the prescription transcription and PN preparation, thus improving the quality of the process¹. North *et al.*⁸, in their review of computer systems for nutrition applied to clinical practice, reached the conclusion that computerized systems improved clinical efficacy, and reduced error rates.

Regarding the setting for applying the different information systems developed in these articles, it stands out that some of them were focused on the hospital setting^{15,17} and did not monitor any hazards that could occur in home PN, which also requires an adequate strategic plan for intervention, monitoring and follow-up; as well as a management and traceability system to control, for example, transportation, storage and recovery.

In this context, the guarantee for PN quality is based upon the fact that all procedures must be conducted according to normalized protocols; and all procedures conducted throughout the PN process should be recorded, thus facilitating process traceability, and optimizing the supervision of all stages involved. This will allow to evaluate the system as a whole, and to determine to what extent these actions adapt to established standards, with the objective of determining any points with opportunity for improvement and preventing risks. However, those systems designed through flow charts or other graphic notation systems allow evaluation, but only in a retrospective way^{4,16,17}.

One benefit of the systems developed through computer application^{13,15} is that they can feature a repository of all records, allowing to associate and evaluate variables at any time. And it is worth highlighting the relevancy of using systems based on hazard analysis, which guarantee excellence in terms of control, management and traceability^{13,16}.

Another problem observed is the lack of previous records of incidences and errors (evaluation) at the time of implementing these systems. Therefore, it is not possible to establish a direct comparison or to quantify changes. All studies state the need to conduct subsequent studies to evaluate the implementation of the different information systems.

Additionally, one of the requirements of these systems is that they must be easily implemented with the resources available, at a reasonable cost⁴. Likewise, it is necessary to train the staff involved, and this must be taken into account in the application of mobile technologies¹³. For all this, it is essential that all healthcare professionals associated with PN should be committed to this task, integrating it within the culture of the organization, and accepting it as an activity within their daily work²³.

The low number of articles reviewed could be considered as a potential limitation for this study. This can be

due to the lack of specific Descriptors (MeSH), and as previously mentioned, to the topic actuality, and most of all to the fact that this is an emerging area of knowledge and technological application.

Based on all this, we should reach the conclusion that PN must be integrated within a standardized system, with the aim of ensuring quality and minimizing any risks associated with this therapy. The Hospital Pharmacist will be the key player in terms of adherence to the Good Practice Rules established. Equally, the use of technologies applied to PN would allow to set up management systems which are more complete and easier to apply in a real setting. However, currently this is an untapped potential. Therefore, it is considered necessary to generate new specific studies and developments regarding PN management and traceability, which will ensure their constant monitoring and evaluation.

Acknowledgements

This study was awarded a grant by the *Instituto de Salud Carlos III* from Madrid, Spain, through the Health Research Project with reference PI13/00464, and co-funding by the European Fund for Regional Development: "*Una manera de hacer Europa*".

Conflict of interests

The authors of this review hereby declare that there is no conflict of interests whatsoever.

References

- Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñeiro Corrales G, et al.; Grupos de Nutrición de SENPE y SEFH. Consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):78-107.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Recomendaciones para la prevención de errores de medicación: Boletín núm 27 [monografía en Internet]. Salamanca, España: Hospital Universitario de Salamanca; 2008 [citado 28 Junio 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/#d1hf>
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Marti-Bonmatí E, Vázquez A, et al.; Grupo de Nutrición de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2014; 38(5):389-97.
- Sirvent M, Calvo MV, Sagales M, Rodríguez-Penín I, Cervera M, Piñeiro G, et al.; Grupo de Nutrición de la SEFH. Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado. *Farm Hosp.* 2013;37(1):15-26.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº178, (27 de julio de 2006).
- Casas Lara ME, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid, España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014
- Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, et al. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):742-52.
- North JC, Jordan KC, Metos J, Hurdle JF. Nutrition Informatics Applications in Clinical Practice: a Systematic Review. *AMIA Annu Symp Proc.* 2015;2015: 963-72. eCollection 2015.
- Cufar A, Droljic A, Orel A. Electronic medication ordering with integrated drug database and clinical decision support system. *Stud Health Technol Inform.* 2012;180:693-7.
- Franco-Pérez AM, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. La producción científica iberoamericana en ciencias de la nutrición: La indexación en PubMed y Google Scholar. *Nutr Hosp.* 2014;30(5):1165-72.
- Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Systematic reviews in nutrition: standardized methodology. *Br J Nutr.* 2012;107(Suppl 2):S3-7.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Declaración de la iniciativa STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008;22(2):144-50.
- Alonso Rorís VM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden Berghe C, Santos Gago JM, Sanz Valero J. Towards a Mobile-Based Platform for Traceability Control and Hazard Analysis in the context of Parenteral Nutrition. *JMIR Res Protoc.* 2016;5(2):e57.
- Sanz-Valero J, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Santos Gago JM. QR Codes: Outlook for Food Science and Nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(6):973-8.
- Siquier Homar P, Pinteño Blanco M, Calleja Hernández MA, Fernández Cortés F, Martínez Sotelo J. Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica. *Farm Hosp.* 2015;39(5): 240-68.
- Bernabéu Soria B, Mateo García M, Wanden-Berghe C, Cervera Peris M, Piñeiro Corrales G, Sanz-Valero J. Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital. *Farm Hosp.* 2015;39(6):358-77.
- Miana Mena MT, Fontanals Martínez S, López Púa Y, López Suñé E, Codina Jané C, Ribas Sala J. Descripción del proceso de certificación ISO 9001/2000 en el área de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2007;31(6):370-4.
- Vásquez-Morales A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Ejercicio ex-céntrico como recurso físico preventivo en personas mayores de 65 años: revisión sistemática de la literatura científica. *Enferm Clin.* 2013;23(2):48-55.
- Tomás-Castera, Sanz Valero J, Juan-Quilis V, Wanden-Berghe C, Culebras J, García de Lorenzo A; Grupo CDC-Nut SENPE. Estudio bibliométrico de la revista Nutrición Hospitalaria en el periodo 2001 a 2005: parte 2, análisis de consumo; las referencias bibliográficas. *Nutr Hosp.* 2008;23(6):541-6.
- Domingo-Pueyo A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Efectos sobre la salud de la exposición laboral al cromo y sus compuestos: revisión sistemática. *Arch Prev Riesgos Labor* 2014;17(3):142-53.
- Sanz-Valero J, Tomás Casterá V, Wanden-Berghe C. Estudio bibliométrico de la producción científica publicada por la Revista Panamericana de Salud Pública. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;35(2):81-8.
- Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Giezen TJ, Leufkens HG, et al. Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Jan;14(1):63-72.
- Traverso ML, Salamano MC, Pérez B, Botta CA, Sopranzetti V, Colautti M. Aplicación de un programa de Acreditación en Servicios de Farmacia hospitalarios en Argentina. *Farm Hosp.* 2002;26(6):356-65.
- Campos Fernández de Sevilla MA, Tutau Gómez F, Gallego Úbeda M, Delgado Téllez L. Desarrollo de un software integrado de ayuda a la validación farmacéutica. *Farm Hosp.* 2012;36(5):351-5.
- Gomis Muñoz P, coordinadora. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. Madrid, España: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2008.

Aportación a la literatura científica

Las mezclas nutrientes parenterales (NP), durante su proceso de preparación, conservación, distribución y administración presentan riesgos de contaminación microbiológica, química y física que hay que controlar con altos niveles de excelencia, ya que las consecuencias de estos potenciales riesgos pueden acarrear graves daños a los pacientes. Por tanto, es necesario la generación de nuevos desarrollos específicos que permitan el control de la gestión y trazabilidad de la NP y la evaluación constante.

El valor de esta revisión reside en mostrar las primeras aportaciones en cuanto a las diferentes propuestas de gestión integral de control y evaluación de NP, incluyendo desde sistemas de notación gráfica hasta las propuestas tecnológicas más innovadoras capaces de integrarse en la práctica clínica.

Introducción

Las mezclas de nutrientes parenterales (NP) posibilitan el mantenimiento del estado nutricional correcto de los pacientes, por vía intravenosa, cuando la vía oral o enteral son insuficientes o inadecuadas para aportar los nutrientes esenciales. La NP puede llegar a contener más de 50 componentes con un alto potencial de interacciones físico-químicas entre sus ingredientes, la bolsa, el oxígeno, la temperatura y la luz. Estas interacciones son potencialmente iatrogénicas y en algunos casos pueden incluso comprometer la vida del paciente¹.

La gran complejidad de esta formulación y la naturaleza interdisciplinar de la terapia nutricional hacen que sea un procedimiento especialmente vulnerable a errores². Por ello, la NP es considerada como una terapia de alto riesgo y puede tener consecuencias graves o fatales para el paciente³. De esta forma, resulta imprescindible la normalización o estandarización de los procesos, ya que cuando un protocolo aplica correctamente las guías clínicas (estándares de práctica y/o recomendaciones) disminuye su variabilidad no justificada, lo que tiene un impacto directo en la mejora de la calidad y en la minimización de los riesgos asociados a este tipo de terapia⁴.

Tratándose la NP de un proceso, constituido por distintas etapas o subprocesos, es imprescindible disponer de herramientas que permitan evaluar la adherencia de la práctica a los estándares establecidos durante su misma ejecución, así como medir los resultados derivados de su implantación. Es necesario también que posibiliten el seguimiento y trazabilidad que refleja la Ley 29/2006, de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios⁵, y la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria⁶, de manera que ante riesgos detectados de calidad y seguridad de los medicamentos se pueda reaccionar a

tiempo y de manera correcta evitando causar daños al paciente.

Al mismo tiempo, en los últimos años se han experimentado grandes cambios tecnológicos que permiten el uso de aplicaciones informáticas, en la práctica clínica, que mejoran la calidad, aumentan la adherencia a las guías, optimizan la vigilancia de las enfermedades y disminuyen los errores de medicación⁷. En este sentido, en el ámbito de la NP especialmente en las etapas de prescripción, transcripción y preparación, los esfuerzos han sido dirigidos a la creación de sistemas de soporte de decisión clínica y programas de prescripción electrónica que actúan como protocolos para los clínicos, monitorizan la terapia nutricional e integran sistemas de alertas⁸. Además, incluyen sistemas que realizan automáticamente los cálculos de los distintos componentes de las mezclas que reducen el tiempo empleado en la formulación, disminuyen los errores, mejoran la seguridad del paciente y la calidad del proceso⁹.

Por consiguiente, la importancia de esta revisión reside en mostrar las primeras aportaciones en cuanto a las diferentes propuestas de gestión integral de control y evaluación de NP, incluyendo desde sistemas de notación gráfica hasta las propuestas tecnológicas más innovadoras capaces de integrarse en la práctica clínica y agilizar los procesos. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue revisar la literatura científica sobre los sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral.

Material y método

Diseño

Estudio descriptivo y análisis crítico de los trabajos recuperados en la revisión bibliográfica mediante técnica sistemática.

Fuente de obtención de datos

Todos los documentos que se revisaron en este estudio se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la literatura científica indizada en las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed); Scopus; Web of Science (ISI-Institute for Scientific Information); The Cochrane Library; International Pharmaceutical Abstracts (IPA) y Google Académico.

Tratamiento de la información

Se estudiaron los artículos publicados en cualquier país, por cualquier institución o investigador individual y en cualquier idioma, publicados desde el inicio de la indización de cada una de las bases de datos interrogadas.

Para definir los términos de la búsqueda se empleó el *Medical Subject Headings* (MeSH), *thesaurus* desarrollado por la *U.S. National Library of Medicine*. Se conside-

raron adecuados como descriptores (MeSH) «*Parenteral Nutrition*» y «*Drug Information Services*». Igualmente, se utilizaron estos términos, en formato texto, para interrogar el campo de registro del título y el resumen (*Title/Abstract*). La ecuación de búsqueda final se desarrolló mediante la utilización de conectores booleanos para su empleo en la base de datos MEDLINE/PubMed y quedó con la siguiente forma:

("Parenteral Nutrition"[Mesh]) OR "Parenteral Nutrition"[Title/Abstract]) AND ("Drug Information Services"[Mesh]) OR "Drug Information Services"[Title/Abstract]).

No fue necesario el uso de filtros (límites). La misma estrategia de adaptó posteriormente a las características del resto de bases de datos anteriormente mencionadas. La búsqueda se efectuó desde la primera fecha disponible, de acuerdo a las características de cada una de las bases de datos, hasta mayo de 2016 (momento de la última actualización).

Selección de los artículos

Para conseguir el máximo nivel de evidencia y el mayor grado de recomendación posibles se decidió seleccionar para su análisis los trabajos que cumplieron los criterios de inclusión: los documentos debían ser originales y adecuados a los objetivos de la búsqueda, no tener una obsolescencia, medida por la mediana de la fecha de publicación, mayor a los 10 años¹⁰ y estar publicados en revistas revisadas por pares. Al mismo tiempo, se debía tener acceso al texto completo del artículo. Se excluyeron aquellos trabajos que versaban sobre sistemas de información pero no aportaban datos sobre el control de la gestión y trazabilidad de la NP y se eliminaron aquellos artículos identificados como publicación duplicada.

Adicionalmente, como búsqueda secundaria y para reducir los posibles sesgos de publicación, se examinó el listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados en la búsqueda principal con el objeto de identificar estudios no detectados en la revisión de las bases de datos bibliográficas. Así mismo, se contactó con especialistas en el área de conocimiento para conocer la posible literatura gris existente.

La selección de los artículos se realizó de forma independiente por dos de los autores de la presente revisión (JMG y JSV). Para dar por válida la elección de los documentos se utilizó una metodología normalizada que determina que la valoración de la concordancia entre estos autores, mediante el Índice Kappa, debía ser superior a 0,80 (fuerza de la concordancia muy buena)¹¹. Siempre que se cumpliera esta condición, las discordancias se solucionaron mediante la consulta a la tercera autora (CWB) y posterior consenso entre todos los autores.

Para la valoración de la calidad de los artículos seleccionados se utilizaron las directrices para la publicación de estudios observacionales STROBE (*STrengthening*

the Reporting of Observational studies in Epidemiology) [<http://www.strobe-statement.org>]¹², que contiene una lista compuesta por 22 puntos esenciales que deben detallarse en la publicación de estos estudios. Para cada artículo seleccionado se asignó un punto por cada ítem presente (en caso de no ser aplicable no puntuaba). Cuando un ítem estaba compuesto por varios puntos, éstos se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno de ellos y posteriormente se realizó un promedio (siendo éste el resultado final de ese ítem), de tal forma que en ningún caso se pudiera superar la puntuación de un punto por ítem.

El control continuo de la validez de la información se realizó mediante dobles tablas que permitían detectar y corregir errores mediante nueva consulta con los originales. Los estudios escogidos se agruparon con el objetivo de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados. Todos los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en una tabla, en concreto se codificaron según primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, país donde se realizó el estudio, población a la que se le suministra la nutrición, tipo de nutrición, lugar donde se aplica, sistema de información y variables controladas por el sistema.

Resultados

Al aplicar los criterios de búsqueda descritos se localizaron un total de 153 referencias; 24 (15,69%) fueron recuperadas de MEDLINE, 19 (12,42%) de Scopus, 107 (69,93%) de Google Académico y 3 (1,96%) fueron aportadas por expertos. No se obtuvieron resultados de las búsquedas realizadas en las bases bibliográficas Web of Science, Cochrane e IPA. De los trabajos recuperados, 11 (7,19%) fueron rechazados por estar duplicados en más de una base de datos bibliográfica.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, ver figura 1, quedaron 6 artículos para la revisión^{4,13-17}, ver tabla 1. Un artículo (0,65%)⁹ fue excluido ya que, pese a tratar sobre sistemas de información, no aportaba datos sobre el control de la gestión y la trazabilidad en la NP.

Al valorar la concordancia entre los autores en relación a su pertinencia esta fue del 100%.

Los 6 artículos elegidos presentaron una obsolescencia, medida por la mediana igual a 1 año (índice de Burton Kebler), con un índice de Price (porcentaje de artículos con edad inferior a 5 años) del 83,3%. Al evaluar la calidad de los artículos escogidos, mediante el cuestionario STROBE¹², las puntuaciones oscilaron entre 9 y 17 (mediana 13,75) (Tabla 2).

Todos los artículos procedían de instituciones españolas y estaban escritos en castellano. El año con mayor número de artículos fue 2015 con tres publicaciones (50%). La población de referencia (aquella que se trató con el tipo de nutrición sobre la que se aplicaba el sistema de información desarrollado en cada trabajo),

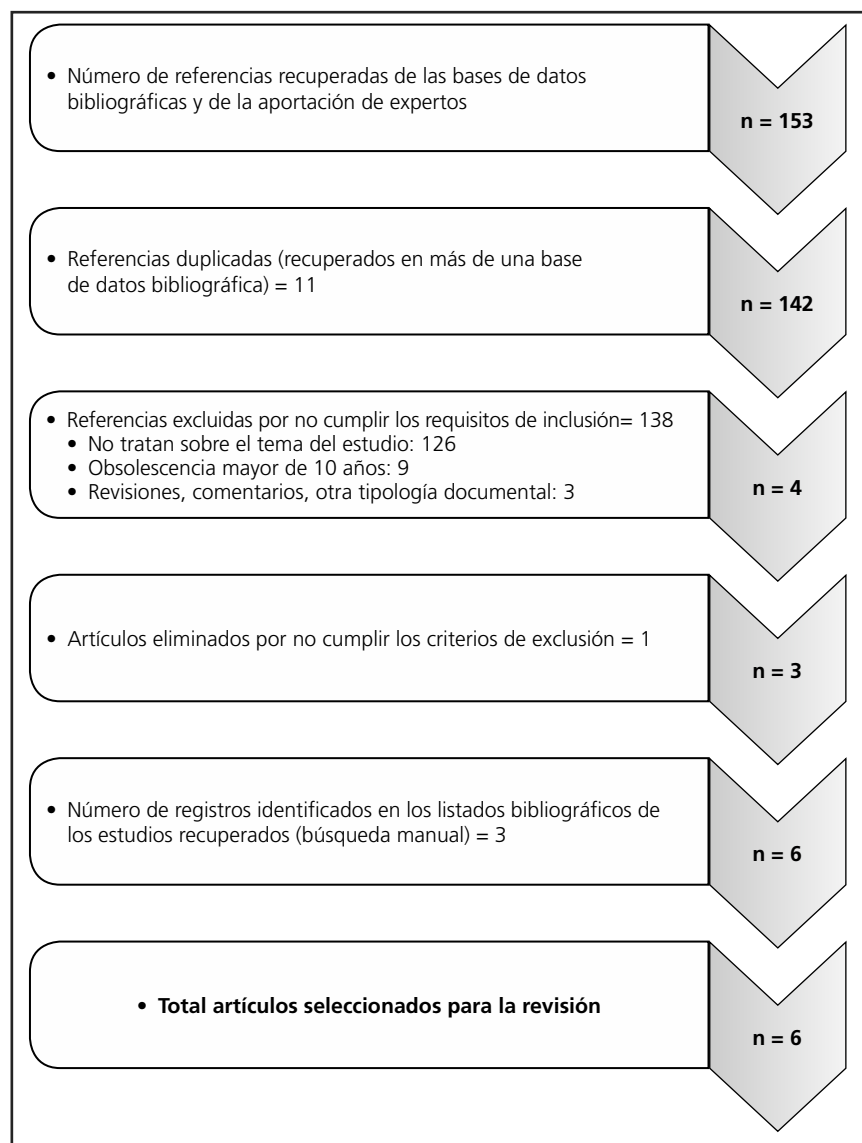


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

fue heterogénea: 1 trabajo se centraba solo en pacientes adultos intrahospitalarios¹⁷, otro incluyó pacientes internos adultos y pediátricos¹⁵, 3 artículos^{4,13,16} diseñaban sistemas que podían aplicarse tanto a pacientes internos como externos sin distinguir entre adultos o pediátricos. Y, en la revisión metodológica de Sanz-Valero *et al.*¹⁴ no se especificó población de referencia.

La totalidad de los trabajos se aplicaban a la NP. Además, dos de ellos^{4,15} desarrollaban sistemas para Soporte Nutricional Especializado (SNE) incluyendo también la Nutrición Enteral (NE). Uno de los artículos aportaba datos para el uso de sistemas en Nutrición Clínica así como Nutrición Comunitaria¹⁴.

Respecto a los sistemas de información detallados en cada trabajo, existen diferencias en cuanto al tipo de sistema utilizado y la incorporación de nuevas tecnologías. Tres de ellos^{4,16,17} utilizaron diagramas de flujo, o algún tipo de notación gráfica, para desarrollar sus propuestas

de gestión y trazabilidad. El resto, se basaron en programas informáticos^{13,14,15}.

El más antiguo de los estudios¹⁷, publicado en 2007, bajo la normativa ISO (*International Organization for Standardization*), desarrollaba un sistema normalizado de descripción y documentación de los procesos, detallando secuencialmente los circuitos y actividades asociadas, el personal responsable y las pautas de actuación. En otro estudio⁴, se construyó un cuadro de mandos integral para mejorar la práctica del SNE basado en la identificación de estándares e indicadores de monitorización. En cuanto a los estudios más actuales, un trabajo desarrolló también un sistema de ayuda al SNE¹⁵, pero en este caso se trató de una aplicación informática que permitía su normalización, desde un enfoque multidisciplinar e integrado en la historia clínica electrónica. Otro utilizó notación gráfica normalizada¹⁶, mediante *Business Process Modeling Notation* (BPMN), para analizar y caracterizar

Tabla 1. Características de los 6 estudios (evaluados) sobre sistemas de información para la gestión y trazabilidad de NP

| Artículo | País | Población de referencia | Tipo de nutrición | Lugar de aplicación | Sistema | Variables que controla |
|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|-------------------|---------------------|---|--|
| Alonso et al, 2016 ¹³ | España | Pi/Pe | NP | Hospital Domicilio | Plataforma de aplicación móvil para sistema operativo Android que permite la lectura de distintas etiquetas (QR, Datamatrix, NFC) e intercambio de datos con servidor para la aplicación de procedimientos de control y trazabilidad. | Trazabilidad Análisis de riesgos Evaluación proceso Gestión de información Adherencia Calidad asistencial |
| Sanz-Valero et al, 2015 ¹⁴ | España | Pi/Pe | Nutrición clínica | General | Análisis de la aplicación de Códigos QR (Quick Response Code) combinados con plataformas Web. | Acceso a protocolos estandarizados Acceso a instrucciones de uso multimedia Intercambio de información entre cuidadores- equipos médicos |
| Siquier et al, 2015 ¹⁵ | España | Paciente interno (adulto/ pediátrico) | SNE NP/NE | Hospital | Programa informático que permite normalizar el SNE, desde un enfoque multidisciplinar e integrado en historia clínica electrónica. Capaz de determinar puntos de oportunidad de mejora y evaluación de resultados. | Cribado Valoración Prescripción Plan de cuidados Formulación Elaboración Administración Seguimiento Trazabilidad |
| Bernabéu et al, 2015 ¹⁶ | España | Pi/Pe | NP | Hospital Domicilio | Notación gráfica normalizada mediante Business Process Modeling Notation (BPMN) que analiza y caracteriza las distintas etapas dentro del proceso global de la NP, por lo que facilita el análisis de riesgo mediante la determinación y control de los Puntos Críticos de Control (PCC). | Trazabilidad Análisis de riesgos |
| Sirvent et al, 2013 ⁴ | España | Pi/ Pe | SNE (NP/NE) | Hospital domicilio | Cuadro de mandos integral para mejorar la práctica del soporte nutricional especializado basado en la identificación de estándares e indicadores de monitorización que permite la autoevaluación de las mejoras conseguidas en el proceso tras la aplicación de acciones concretas incluidas en una cartera de iniciativas de mejoras. Definición del mapa estratégico de cada estándar, identificando para ello los objetivos clave dentro de cada estándar. | Cribado nutricional Valoración nutricional Plan de cuidados nutricional Formulación y elaboración Dispensación Administración Monitorización Gestión Autoevaluación Calidad Trazabilidad |
| Miana et al, 2007 ¹⁷ | España | Pi adultos | NP | Hospital | Sistema normalizado con descripción y documentación de los procesos. Establece indicadores de calidad y actividad. | Trazabilidad Supervisión |

NP = Nutrición Parenteral; NE= Nutrición Enteral; NPT= Nutrición Parenteral Total; Pi= Paciente Intrahospitalario; Pe= Paciente Extrahospitalario; SNE= Soporte nutricional especializado.

Tabla 2. Análisis de la calidad metodológica de los estudios a través de los 22 puntos de valoración de la guía STROBE¹²

| Artículo | Puntuación de los puntos del cuestionario ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | TOTAL | % ^b |
|------------------------------|--|---|---|---|---|----|---|---|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | | |
| Sirvent et al ⁴ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 0 | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 14 | 82.35 |
| Bernabéu et al ¹⁶ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 17 | 100 |
| Miana et al ¹⁷ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | NA | 0 | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 13 | 76.47 |
| Sanz et al ¹⁴ | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | NA | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | NA | NA | NA | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 9 | 69.23 |
| Alonso et al ¹³ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | NA | 1 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 16 | 100 |
| Siquier et al ¹⁵ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | NA | 1 | NA | 0.5 | 1 | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 13,5 | 79.41 |

^a 0 = no cumple el ítem ni ninguna de sus partes; 1 = cumple el ítem en su totalidad; 0 a 1 = Cumple parcialmente el ítem; NA = no aplica

^b = Porcentaje de cumplimiento del total de ítems, excluyendo los que no aplican (NA).

las distintas etapas dentro del proceso global de la NP, lo que facilitaba el análisis de cada subproceso. Los dos artículos restantes^{13,14}, publicados en 2016 y 2015, aplicaron las nuevas tecnologías en su planteamiento; uno realizó un análisis de la aplicación de Códigos QR (*Quick Response Code*) combinados con plataformas Web¹⁴, el otro desarrolló una aplicación móvil para sistema operativo Android que permitía la lectura de distintas etiquetas (QR, Datamatrix, NFC) y el intercambio de datos con un servidor Web para la aplicación de procedimientos de control y trazabilidad¹³.

Ahora bien, solo dos de los trabajos seleccionados diseñaron un sistema de gestión integral de control y trazabilidad para la NP^{13,16}.

Las variables controladas por los distintos sistemas que se desarrollaron, dependieron del fin del mismo. De esta manera, los sistemas creados para estandarizar el SNE^{4,15} contaron con mayor número de variables clínicas que comprendían desde el cribado y valoración nutricional de pacientes, prescripción, formulación de la nutrición, elaboración, dispensación y administración de la misma, hasta la monitorización de pacientes. Adicionalmente, incluían apartados de gestión y trazabilidad que permitían la evaluación de la adecuación a los estándares establecidos. Otros sistemas fueron diseñados exclusivamente para el control de la gestión y la trazabilidad de la NP^{13,16,17}.

Dos artículos^{13,16} se basaron en el análisis de peligros y puntos de control críticos (APPCC) para controlar los posibles riesgos de los procesos incluidos en el sistema.

Dos trabajos^{4,17} identificaron y desarrollaron indicadores de calidad que controlaban la correcta aplicación de los estándares establecidos. No obstante, estos se evaluaban con posterioridad al proceso. Los sistemas diseñados mediante programas informáticos, en dos de los artículos^{13,15}, permitieron tener un repositorio de los registros que relacionaban y evaluaban las variables en cualquier momento. Además, posibilitaban la generación de notificaciones o alertas. Por el contrario, dos de los trabajos^{14,16} no aportaron método para evaluar el sistema.

Discusión

En los artículos seleccionados para la revisión, se pudo comprobar su plena vigencia y actualidad así como su interés sobre el tema escogido: los sistemas de información de medicamentos aplicados a la NP. De hecho, los documentos recuperados fueron publicados en su mayoría en los últimos años. Los datos obtenidos (mediana igual a 1 año) indican una menor obsolescencia que los observados en otros trabajos previamente publicados en el ámbito de las ciencias de la salud¹⁸. Y, es patente en su análisis documental que tanto su obsolescencia, medida por la mediana, como su índice de Price, denotan la total

actualidad del tema de estudio¹⁹, propia de un área de conocimiento en plena emergencia.

Al evaluar la calidad de los artículos, mediante el cuestionario STROBE¹², se obtuvo una puntuación inferior a la de otras revisiones sistemáticas sobre artículos observacionales. Quizá, esto se deba a la tipología documental seleccionada y al número de ítems que presenta este formulario que no aplican (NA). Considerando la mayoría de los diseños recopilados en este trabajo, es probable que el cuestionario STROBE no sea el más indicado para evaluar la calidad de los artículos, es por ello que el valor obtenido en los resultados no es tan alto como se espera de estudios rigurosos. Sin embargo, se ha tratado de paliar dicha limitación, pues no hay constancia de que exista ningún otro cuestionario que evalúe la calidad de los artículos observacionales, acoplado los valores absolutos obtenidos a valores relativos, no computando aquellos puntos en los que no aplicaba su exposición²⁰.

Contrariamente a lo esperado, los documentos revisados procedían de instituciones españolas y estaban escritos en castellano. Esto está en contra de los resultados bibliométricos usuales que demuestran un claro predominio de las instituciones anglosajonas y del idioma inglés²¹. Probablemente esta nueva línea investigadora observada en instituciones españolas se deba a la creciente e imperiosa necesidad de trabajar bajo criterios de calidad y, también, puede influir la existencia del Grupo de Trabajo en Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) y del grupo de Nutrición de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); ambos con una dilatada y fructífera trayectoria investigadora y colaboradores de la iniciativa y nacimiento del proyecto de investigación sanitaria P113/00464 «Tecnologías de reconocimiento óptico aplicadas a la Trazabilidad y el Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC) de las mezclas nutrientes parenterales» (<http://proyectoqr.umh.es/>).

Bien es cierto, que sí existen artículos sobre sistemas de información de otros tipos de medicamentos, por ejemplo, biosimilares, donde los sistemas existentes aseguran la trazabilidad de los productos biológicos desde el fabricante hasta los servicios de farmacia²². Otros, tratan sobre los procesos en la estandarización de la cadena de suministro que permiten recoger sistemáticamente la información²³.

El punto más vulnerable en el cumplimiento de la trazabilidad son los sistemas de notificación espontáneos, debido a la naturaleza manual de transferencia de datos. Los esfuerzos para mejorar la trazabilidad deben, centrarse a corto plazo, en alentar a los profesionales de la salud y a los pacientes a registrar y comunicar información detallada de los procesos normalizados. Mientras que las soluciones a largo plazo radican en ampliar la accesibilidad y aumentar el intercambio

electrónico de datos como se comprobó en el trabajo de Vermeer *et al.*²².

En el contexto de la nutrición clínica, la información aportada por la tecnología mejora sustancialmente la seguridad del paciente. Los programas informáticos sirven de herramienta para la validación de las prescripciones, realización de los cálculos, identificación de las preparaciones y gestión de los procesos^{24,25}. De esta manera se previenen errores de transcripción, cálculo de dosis, errores de elaboración y se aporta información basada en recomendaciones clínicas que sirven de ayuda en la toma de decisiones. Cada vez existen más sistemas automatizados que permiten gestionar conjuntamente el seguimiento clínico y analítico del paciente, la transcripción de la prescripción y la elaboración de la NP, mejorando la calidad del proceso¹. North *et al.*⁸, en su revisión de los sistemas informáticos sobre nutrición aplicados a la práctica clínica, concluyeron que los sistemas computarizados mejoraban la eficiencia clínica y disminuían las tasas de error.

En cuanto al lugar de aplicación de los distintos sistemas de información desarrollados en los trabajos, destaca el hecho de que algunos de ellos se centrasen en el ámbito hospitalario^{15,17} y no controlasen los peligros que pudieran acontecer en la NP domiciliaria, dado que esta también requiere un adecuado plan estratégico de intervención, monitorización y seguimiento. Así como de un sistema de gestión y trazabilidad, que controle, por ejemplo, el transporte, su conservación y recuperación.

En este contexto, la garantía de calidad de la NP se basa en que todas las operaciones se lleven a cabo mediante protocolos normalizados, dejando constancia, a modo de registros, de las operaciones realizadas a lo largo de toda la vida de la NP lo que facilita la trazabilidad del proceso y optimiza la supervisión de todas las etapas implicadas. De este modo, podrá evaluarse el sistema en su totalidad y establecer en qué medida las actuaciones se adecuan a los estándares establecidos con el objetivo de determinar puntos de oportunidad de mejora y prevenir riesgos. No obstante, los sistemas diseñados mediante diagramas de flujo, u otros sistemas de notación gráfica, sí permiten una evaluación pero de manera retrospectiva^{4,16,17}.

Un beneficio de los sistemas desarrollados mediante aplicaciones informáticas^{13,15}, es que pueden disponer de un repositorio de los registros que permiten relacionar y evaluar las variables en cualquier momento. Y, cabría destacar la relevancia del uso de sistemas basados en el análisis de peligros que garantizan la excelencia en el control la gestión y la trazabilidad^{13,16}.

Otro de los problemas observados, es que no existen registros previos, de incidencias y errores (evaluación), a la implantación de estos sistemas. Por ende, no es posible establecer una comparación directa ni cuantificar los cambios. En todos los trabajos se manifiesta la necesidad

de realizar estudios posteriores que valoren la puesta en marcha de los distintos sistemas de información.

Adicionalmente, uno de los requisitos de estos sistemas, es que han de ser fácilmente implementados con los recursos disponibles a un coste razonable⁴. Así mismo, es necesaria la formación de los implicados, que debe tenerse en cuenta en la aplicación de tecnologías móviles¹³. Para todo esto es indispensable que los sanitarios relacionados con la NP estén comprometidos en esta tarea, integrándola a la cultura de la organización y asumiéndola como una conducta en su trabajo diario²³.

Puede considerarse que el bajo número de artículos revisados sea una posible limitación a esta revisión. Esto puede deberse a la inexistencia de Descriptores (MeSH) específicos y como ya se ha comentado a la plena actualidad del tema y sobre todo a ser un área de conocimiento y aplicación tecnológica emergente.

Por todo lo expuesto se debería concluir que: la NP debe integrarse en un sistema estandarizado con el fin de asegurar la calidad y la minimización de los riesgos asociados a esta terapia, siendo el farmacéutico de hospital pieza clave en el cumplimiento de las normas de buena práctica establecidas. Igualmente, disponer de tecnologías aplicadas a la NP permitiría configurar sistemas de gestión más completos y fáciles de aplicar en un contexto real. Sin embargo, actualmente es un potencial no explotado. Por ende, se cree necesario la generación de nuevos trabajos y desarrollos específicos en relación a la gestión y trazabilidad de la NP que permitan su control y evaluación constante.

Agradecimientos

Este trabajo cuenta con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, España, mediante el Proyecto de Investigación en Salud con referencia PI13/00464 y la cofinanciación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional - "Una manera de hacer Europa".

Conflicto de interés

Las autoras y el autor de esta revisión declaran la inexistencia de cualquier tipo de conflicto de interés

Referencias

- Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñeiro Corrales G, *et al.*; Grupos de Nutrición de SENPE y SEFH. Consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):78-107.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Recomendaciones para la prevención de errores de medicación: Boletín núm 27 [monografía en Internet]. Salamanca, España: Hospital Universitario de Salamanca; 2008 [citado 28 Junio 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/8dD1hF>
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penin I, Martí-Bonmati E, Vázquez A, *et al.*; Grupo de Nutrición de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2014; 38(5):389-97.
- Sirvent M, Calvo MV, Sagales M, Rodríguez-Penin I, Cervera M, Piñeiro G, *et al.*; Grupo de Nutrición de la SEFH. Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado. *Farm Hosp.* 2013;37(1):15-26.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº178, (27 de julio de 2006).
- Casaus Lara ME, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid, España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014
- Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, *et al.* Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):742-52.
- North JC, Jordan KC, Metos J, Hurdle JF. Nutrition Informatics Applications in Clinical Practice: a Systematic Review. *AMIA Annu Symp Proc.* 2015;2015: 963-72. eCollection 2015.
- Cufar A, Droljic A, Orel A. Electronic medication ordering with integrated drug database and clinical decision support system. *Stud Health Technol Inform.* 2012;180:693-7.
- Franco-Pérez AM, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. La producción científica iberoamericana en ciencias de la nutrición: La indización en PubMed y Google Scholar. *Nutr Hosp.* 2014;30(5):1165-72.
- Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Systematic reviews in nutrition: standardized methodology. *Br J Nutr.* 2012;107(Suppl 2):S3-7.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, *et al.* Declaración de la iniciativa STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008;22(2):144-50.
- Alonso Rorís VM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden Berghe C, Santos Gago JM, Sanz Valero J. Towards a Mobile-Based Platform for Traceability Control and Hazard Analysis in the context of Parenteral Nutrition. *JMIR Res Protoc.* 2016;5(2):e57.
- Sanz-Valero J, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Santos Gago JM. QR Codes: Outlook for Food Science and Nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(6):973-8.
- Siquier Homar P, Pinteño Blanco M, Calleja Hernández MA, Fernández Cortés F, Martínez Sotelo J. Desarrollo de una aplicación informática de ayuda al soporte nutricional especializado integrado en la historia clínica electrónica. *Farm Hosp.* 2015;39(5):240-68.
- Bernabéu Soria B, Mateo García M, Wanden-Berghe C, Cervera Peris M, Piñeiro Corrales G, Sanz-Valero J. Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital. *Farm Hosp.* 2015;39(6):358-77.
- Miana Mena MT, Fontanals Martínez S, López Púa Y, López Suñé E, Codina Jané C, Ribas Sala J. Descripción del proceso de certificación ISO 9001/2000 en el área de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2007;31(6):370-4.
- Vásquez-Morales A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Ejercicio ex-céntrico como recurso físico preventivo en personas mayores de 65 años: revisión sistemática de la literatura científica. *Enferm Clin.* 2013;23(2):48-55.
- Tomás-Castera, Sanz Valero J, Juan-Quilis V, Wanden-Berghe C, Culebras J, García de Lorenzo A; Grupo CDC-Nut SENPE. Estudio bibliométrico de la revista Nutrición Hospitalaria en el periodo 2001 a 2005: parte 2, análisis de consumo; las referencias bibliográficas. *Nutr Hosp.* 2008;23(6):541-6.
- Domingo-Pueyo A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Efectos sobre la salud de la exposición laboral al cromo y sus compuestos: revisión sistemática. *Arch Prev Riesgos Labor* 2014;17(3):142-53.
- Sanz-Valero J, Tomás Casterá V, Wanden-Berghe C. Estudio bibliométrico de la producción científica publicada por la Revista Panamericana de Salud Pública. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;35(2):81-8.

22. Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Giezen TJ, Leufkens HG, *et al.* Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Jan;14(1):63-72.
23. Traverso ML, Salamano MC, Pérez B, Botta CA, Sopranzetti V, Colautti M. Aplicación de un programa de Acreditación en Servicios de Farmacia hospitalarios en Argentina. *Farm Hosp.* 2002;26(6):356-65.
24. Campos Fernández de Sevilla MA, Tutau Gómez F, Gallego Úbeda M, Delgado Téllez L. Desarrollo de un software integrado de ayuda a la validación farmacéutica. *Farm Hosp.* 2012;36(5):351-5.
25. Gomis Muñoz P, coordinadora. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. Madrid, España: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2008.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Díaz-Carrasco MS.
 • Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy.
 • Farm Hosp. 2017;41(1):105-129.

• Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Díaz-Carrasco MS.
 • Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal.
 • Farm Hosp. 2017;41(1):105-129.

**REVISIONES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy**Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal**

Raquel Olmos-Jiménez¹, Alberto Espuny-Miró¹, Carlos Cárceles-Rodríguez¹
 and María Sacramento Díaz-Carrasco²

¹Pharmacology Department. Universidad de Murcia. ²Pharmacy Unit. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Abstract

Introduction: Intrathecal chemotherapy is frequently used in clinical practice for treatment and prevention of neoplastic meningitis. Despite its widespread use, there is little information about practical aspects such as the volume of drug to be administered or its preparation and administration.

Objective: To conduct a literature review about practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy.

Materials: Search in PubMed/ Medline using the terms "chemotherapy AND intrathecal", analysis of secondary and tertiary information sources.

Results: The most widely used drugs in intrathecal therapy are methotrexate and cytarabine, at variable doses. One of the aspects with higher variability among different studies is their potential combination with a glucocorticoid, the specific corticoid selected and its dose. The efficacy and toxicity of the different combinations have not been compared. Regarding preparation, it is worth highlighting the recommendation to adjust pH and osmolarity to the physiological range, with the aim of improving tolerability. The volume of administration can influence distribution, and recommended range is between 5 and 12 mL. Overall, it is recommended to extract a similar volume of cerebrospinal fluid before administration. The position of the patient during and after administration can have an impact on distribution and toxicity; lateral decubitus or sitting position is recommended in the first case, and prone and/ or supine position in the second one. Most publications don't explain how the treatment has been prepared or administered, and the lack of standardization could affect results.

Conclusions: There is a great variability in practice when using intrathecal chemotherapy, despite being an effective therapy, accepted by all international groups. This uncertainty is not li-

Resumen

Introducción: La quimioterapia intratecal es utilizada frecuentemente, en la práctica clínica, para el tratamiento y prevención de la meningitis neoplásica. A pesar de su uso extendido, existe poca información acerca de aspectos prácticos tales como el volumen de fármaco a administrar o la forma de preparación y administración.

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura acerca de aspectos prácticos de la utilización de la quimioterapia intratecal.

Materiales: Búsqueda en PubMed/Medline utilizando los términos "chemotherapy AND intrathecal", análisis de fuentes de información secundarias y terciarias.

Resultados: Los fármacos más utilizados en terapia intratecal son metotrexato y citarabina, con dosis variables. La asociación o no con un glucocorticoide, el corticoide concreto seleccionado y su dosis es uno de los aspectos con mayor variabilidad entre distintos estudios. No se han comparado la eficacia y toxicidad de las distintas combinaciones. En la preparación destaca la recomendación de ajustar pH y osmolaridad al rango fisiológico, con el objetivo de mejorar la tolerancia. El volumen de administración puede influir en la distribución, oscilando las recomendaciones entre 5-12 mL. En general, se aconseja extraer previamente un volumen de líquido cefalorraquídeo similar. La posición del paciente durante y tras la administración puede influir en la distribución y la toxicidad; se recomienda el decúbito lateral o la sedestación, en el primer caso, y el decúbito prono y/o supino, en el segundo. La mayoría de las publicaciones no indican cómo se ha preparado o administrado el tratamiento, y la falta de estandarización podría afectar a los resultados.

Conclusiones: Existe gran variabilidad en la práctica a la hora de utilizar la quimioterapia intratecal, a pesar de ser una terapia efectiva asumida por todos los grupos internacionales. La

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rolmosjimenez@gmail.com (Raquel Olmos Jiménez).

Recibido el 28 de julio de 2016; aceptado el 15 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10616



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
 Articles published in this journal are licensed with a:
 Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

mitted to the drugs and doses administered, but it also includes the manner of preparation and the administration technique. The heterogeneity in clinical practice can influence the efficacy and toxicity of this therapy.

KEYWORDS

Chemotherapy; Intrathecal; Administration; Preparation; Dosing

Farm Hosp. 2017;41(1):105-129

Introduction

The administration of intrathecal (IT) chemotherapy for the treatment and prevention of neoplastic infiltration in the central nervous system (CNS) is a widely extended practice that has demonstrated efficacy in different conditions. The use of such therapy for the prevention of CNS relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in paediatric patients started in the 70s. The disease prognosis changed radically, because before the use of CNS prophylaxis, more than half of complete remissions induced by systemic chemotherapy would end up in CNS relapse¹. IT chemotherapy has progressively displaced radiotherapy in this indication, given its similar efficacy with a more favourable profile of adverse effects². Traditionally, the drugs used have been methotrexate and cytarabine, alone or in combination with glucocorticoids, in the called Triple Intrathecal Therapy (TIT). The use of liposomal cytarabine has been recently introduced, as well as monoclonal antibodies such as rituximab and trastuzumab for different indications. However, even though the use of IT chemotherapy is widely accepted by the scientific community, there is a great variability in practice, in aspects such as the specific drugs and doses used, the way of preparation (volume, type of solvent, etc.), and the administration technique. The objective of this article is to review the information available about these practical aspects.

Methods

A search was conducted in Pubmed/Medline, using the free terms "chemotherapy AND intrathecal". The most clinically relevant articles were selected for this review, based on the development or description of relevant practical aspects regarding the preparation and administration technique of the IT treatment. The search was complemented with the review of quotes included in the selected articles, and the analysis of secondary information sources.

Results

Technique for intrathecal administration of drugs

Intrathecal administration consists in the direct injection of the drug into the CNS³. This way of administra-

tion is occasionally necessary in order to achieve therapeutic concentrations in the CNS, which is protected by the blood-brain barrier (BBB). The blood-brain barrier is a complex structure formed by endothelial cells from the CNS capillary network, which prevents the free exchange of ions and organic molecules between the blood plasma and the nervous system⁴, thus protecting the CNS from potentially neurotoxic agents; but this also makes it difficult for some drugs to reach therapeutic concentrations.

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia; Intratecal; Administración; Preparación; Dosificación

Farm Hosp. 2017;41(1):105-129

tion is occasionally necessary in order to achieve therapeutic concentrations in the CNS, which is protected by the blood-brain barrier (BBB). The blood-brain barrier is a complex structure formed by endothelial cells from the CNS capillary network, which prevents the free exchange of ions and organic molecules between the blood plasma and the nervous system⁴, thus protecting the CNS from potentially neurotoxic agents; but this also makes it difficult for some drugs to reach therapeutic concentrations.

Cerebrospinal fluid (CSF) regulates the chemical environment of the CNS. The total volume of CSF in adults is 125-150 ml, with a formation and reabsorption rate of approximately 20 mL/hour; therefore it is completely renewed 3 times per day. CSF secretion and reabsorption is balanced in the majority of healthy adults, in order to keep an intracranial pressure below 150 mmH₂O; an increase in intracranial pressure can entail severe complications. Normal CSF is clear, transparent and colourless. Its main physicochemical properties appear in Table 1.

CSF volume varies with age. The CSF volume in newborns is approximately 40-60 ml, and it undergoes a fast increase during the first years of life, so that the CSF volume in ≥3-year-old children is equivalent to that of adults.

Drug administration in the CNS can be conducted through two methods: into the lumbar thecal sac by lumbar puncture (LP), or directly into the lateral ventricle

Table 1. *Physicochemical properties of CSF*

| Parameter | Normal cerebrospinal fluid |
|------------|---------------------------------------|
| Aspect | Crystalline |
| Cells | 0 – 5 / mm ³ (lymphocytes) |
| Proteins | 15 – 45 mg /dL |
| Glucose | 50 – 80 mg/dL |
| Chlorides | 116 – 122 mEq/L |
| Sodium | 117 – 137 mEq/L |
| Potassium | 2.3 – 4.6 mEq/L |
| Osmolarity | 292 – 297 mOsm/L |
| Density | 1.0005 – 10007 g/mL |
| pH | 7.31 |

through a subcutaneous reservoir and ventricular catheter (*Ommaya Reservoir*)³.

Lumbar Puncture

Lumbar Puncture is an invasive technique for accessing the subarachnoid space, with diagnostic and therapeutic aims. The position of the patient is important for this procedure: they can be in lateral decubitus, which is the preferred position for adults, or seating position, which is the preferred position for children⁵.

Like any other invasive procedure, it can be painful; that is why a local anaesthetic can be used, such as subcutaneous mepivacaine or topical anaesthetic preparations⁶. In paediatric patients, it could be necessary to use pharmacological sedation. The SECIP (Spanish Society for Paediatric Intensive Care) recommends the administration of midazolam in combination with ketamine or fentanyl for this indication⁷.

When the LP is conducted as a diagnostic procedure, a specific amount of CSF will be extracted; it is recommended to restrict this to the lowest volume necessary, which is usually 6-8 mL in adults, 2-3 mL in newborns and infants, and 5-8 mL in children and adolescents. If the LP is conducted as a therapeutic procedure, the drug will be slowly introduced after extracting the relevant volume of CSF. It is recommended to conduct the administration over 3 to 5 minutes, approximately; moreover, a slower administration is recommended in patients with small brain ventricles or high intracranial pressure, in order to avoid headaches^{3,8}.

There are no consistent data in scientific literature regarding the volume of drug dilution recommended for LP administration, or the CSF volume recommended for previous extraction. Overall, in order to prevent an increase in intracranial pressure when drugs are administered through the IT procedure, it is recommended not to modify the CSF volume. Therefore, it is recommended to extract, before IT administration, a CSF volume equivalent to the volume of chemotherapy to be instilled^{3,8,9}.

Regarding the volume of the drug to be administered, Pui recommends that the cytostatic agent must be dissolved in at least 6 mL of fluid, in order to achieve its adequate distribution¹⁰. The British Columbia Cancer Agency (BCCA) recommendations also recommends 6 mL as the volume of IT drug administration for adults⁸. For children, different authors have described administration volumes ranging from 6 mL for <1-year-old to 12 mL for ≤3-year-old^{11,12}. The AHFS Drug Information states that it is usual to extract a CSF volume similar as the one to be injected: from 5 to 15 mL¹³. In general, it is considered that a CSF volume of 7 to 10 mL must be extracted in adults, and a similar volume of intrathecal chemotherapy must be instilled³.

After drug administration, it is recommended that patients should stay at least 1 hour in prone position,

in order to facilitate the penetration of the chemotherapy agent in the brain ventricles¹⁴. Other authors recommend staying from 1 to 12 hours in supine position, to avoid the risk of post-puncture headache¹⁵.

Some of the complications that can appear after LP, even if conducted for diagnosis, are: development of post-puncture headache, lower back pain, nerve root irritation, infections or haemorrhages, among others¹⁶.

Ommaya Reservoir

The *Ommaya Reservoir* is an intraventricular device, which is placed in the subcutaneous scalp tissue, with a catheter inserted in one of the lateral ventricles of the brain, and thus connected with CSF circulation. It is recommended for use in those patients who require frequent or prolonged CNS treatments or for those cases where LP would represent a difficult technique³.

Medications are injected with a syringe in the ventricular reservoir. The way of administration varies depending on the source. Some sources recommend the gradual extraction of 12 to 20 mL of CSF, at a rate <1-2 mL/minute, with a syringe size <10 mL. After CSF extraction, the medication will be infused at a 1 mL/minute rate. Afterwards, approximately 10 mL of the previously extracted CSF will be re-infused, in order to clean the *Ommaya* needle and catheter³. Other sources recommend extracting a CSF volume similar to the volume of drug to be administered, and cleaning with 3-4 mL of 0.9% sodium chloride solution 0.9% after administration⁸.

The implantation of the *Ommaya Reservoir* exposes patients to a 5-10% risk of suffering complications, including haemorrhage, infection, and complications associated with device malfunctioning¹⁷.

Despite the risks associated with device implantation, the main advantage of the *Ommaya Reservoir* over LP, is a more homogeneous drug distribution in the subarachnoid space. The drug concentration in the ventricular CSF after LP administration is only 10% of that immediately achieved after the intraventricular administration of an equivalent dose of drug¹⁸. Moreover, various studies have demonstrated that the distribution in the brain ventricles of drugs administered through LP is influenced by the position after puncture; therefore, a >10 times higher reduction in concentration could occur if the patient does not stay lying down during 1 hour after administration¹⁴.

General characteristics of preparations for intrathecal administration

Drugs for IT administration must meet some requirements for their preparation and formulation, which are recommended according to CSF characteristics (Table 1). The nervous tissue is particularly sensitive to any physical or chemical aggression; and therefore, according

to various authors, some factors such as pH, ionization level, or the presence of antibacterial agents during preparation, can be associated with the toxicity of the drug administered¹⁹. In general terms, solutions for IT administration must be^{9,20}: sterile, apyrogenic, limpid, isoosmotic with CSF, with a pH close to the CSF's pH, and without preservatives.

Taking these characteristics into account, formulations for intrathecal use must be prepared in laminar flow cabinets, to ensure their sterility and avoid the presence of contaminating and pyrogenic agents. Besides, as stated by Gil and col., it is recommended to filter the preparation through a 0.22 membrane filter, to eliminate any potential particles generated during preparation⁹.

Regarding osmolarity and pH, Elliott B (EB) solution was marketed in U.S.A. during some years; it was indicated for the IT administration of cytarabine and methotrexate, and was comparable with CSF in terms of osmolarity (288 mOsm/L), pH (6.5 to 7), electrolytic composition and glucose contents. A lower incidence of adverse effects was described, associated with the IT administration of drugs prepared in this vehicle vs. 0.9% sodium chloride solution or sterile water for injection²¹. There is no solution with these characteristics currently in the market, but it is recommended that the osmolarity and pH of the preparations for intrathecal administration should be close to CSF values, with the objective of improving their tolerability.

In terms of the presence of preservatives, many of the multiple-dose formulations commonly used contain preservatives such as benzyl alcohol and methylparaben or propylparaben. There have been reports of adverse events caused by the intrathecal administration of benzyl alcohol, such as paraparesis, nerve root demyelination, and horsetail fibrosis²². There is lower experience with parabens, and no adverse events have been described associated with their intrathecal administration; however, there are reports of anaphylactic reactions secondary to their intravenous administration, and this risk, together with the few data available about their IT administration, avoid their IT administration. Thus, it is considered in practice that all drugs for IT administration should be preservative-free²³; therefore, before the intrathecal administration of any medication, it should be confirmed that it does not contain preservatives, taking into account that different medicinal products of the same drug can have different formulations.

Intrathecal Chemotherapy

The drugs most traditionally used for intrathecal administration in neoplastic conditions in general, and specifically for haematological conditions, have been methotrexate, cytarabine, and glucocorticoids²⁴⁻²⁷; these drugs are often used in combination in the called TIT therapy. More recently, liposomal formulations of cyta-

rabine²⁸ have been introduced, and even monoclonal antibodies have been administered this way: rituximab for lymphoma²⁹, and trastuzumab for brain metastasis in HER2+ breast cancer³⁰.

Methotrexate

The pharmacokinetic of methotrexate (MTX) is different for IT administration and systemic administration. The elimination of MTX from the CSF depends mainly on the CSF flow (because there is no active transportation from CSF to blood, and MTX is not metabolized in the CSF); it has an initial elimination half-life ($t_{1/2}$) of 4.5 hours, and a final $t_{1/2}$ of 14 hours, and is reduced to sub-therapeutic concentrations 4 days after IT administration³¹.

Even though IT MTX is widely used, its optimal dose has not been clearly established; but it has been demonstrated that dose calculation based on weight or body surface is inadequate. Bleyer and col. proved that the administration of IT MTX doses based on body surface increased neurotoxicity in adolescent and adult patients, because very high MTX concentrations were reached in the CSF³¹. The reason for this, as we have already mentioned, is that there is a fast increase in the CSF volume during the first years of life, and the volume in ≥ 3 -year-old children is equivalent to the volume in adults. Therefore, it is clearly defined that the calculation of MTX doses must be conducted according to age³¹, but the IT MTX dose in different studies ranges generally from 10 to 15 mg^{13,24-25,32-39}, and is lower in < 2 -year-old patients (Table 2).

IT administration of MTX can cause acute, sub-acute or long-term neurotoxicity. The most frequent adverse effect is aseptic meningitis or chemical arachnoiditis, which appears approximately in 10% of the patients, though incidences of up to 50% have been described. Its characteristic symptoms are headache, nausea, and neck stiffness⁴⁰. The concomitant administration of IT or oral corticosteroids can reduce the risk of its development. Geiser and col.²¹ observed, in a cohort of paediatric patients who received IT MTX, a lower frequency in the development of chemical meningitis symptoms in those patients for whom EB solution was used as vehicle; this was attributed to the pH of this solution, closer to the physiological pH of CSF than those of other vehicles used in this study.

There have also been reports of dizziness, convulsions, sub-acute encephalopathy or leukoencephalopathy⁴⁰. Leukoencephalopathy can appear months or years after the administration of methotrexate, and the risk is higher for those patients who are receiving concomitant CNS radiation and high doses of IV MTX⁴¹.

Cytarabine

The pharmacokinetic data available for cytarabine were obtained by Zimm and col.⁴², who injected intra-

Table 2. Intrathecal methotrexate doses in monotherapy used according to different authors

| Study | Condition | Indication | Age | MTX dose |
|---|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Franklin and col. ²⁴ | Haematological malignancies | Prophylaxis | 1 to 2-year-old | 8mg |
| | | | 2 to 3-year-old | 10mg |
| | | | 3 to 8-year-old | 12mg |
| | | | ≥9-year-old | 15mg |
| Bleyer and col. ³¹ and AHFS Drug Information ¹³ | Haematological malignancies | Prophylaxis and Treatment | < 1-year-old | 6mg |
| | | | 1 to 2-year-old | 8mg |
| | | | 2 to 3-year-old ≥3-year-old | 10mg 12mg |
| Kim et al ³² | Solid tumour | Treatment | ≥18-year-old | 15mg |
| Kantarjian and col. ³³ | ALL | Prophylaxis | ≥18-year-old | 12mg |
| Cortes and col. ³⁴ | ALL | Prophylaxis | ≥18-year-old | 12mg |
| Mahoney and col. ³⁵ and Matloub and col. ²⁵ | ALL | Prophylaxis | < 2-year-old | 8mg |
| | | | 2-to-3-year-old | 10mg |
| | | | ≥3-year-old | 12mg |
| Siegal and col. ³⁶ | Solid tumour and lymphoma | Treatment | ≥18-year-old | 12mg |
| Kiewe and col. ³⁷ | Primary CNS lymphoma | Treatment | ≥18-year-old | 15mg |
| Omura and col. ³⁸ | ALL | Prophylaxis | ≥18-year-old | 10mg/m ² |
| Hill and col. ³⁹ | ALL | Prophylaxis | <1-year-old | 7.5mg |
| | | | <2-year-old | 10mg |
| | | | ≥3-year-old | 12.5mg |

*Abbreviations: ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia; MTX: Methotrexate; CNS: Central Nervous System.

ventricularly a single 30 mg dose of cytarabine (ARA-C) to seven patients with leukemic meningitis in complete remission. After the injection, a maximum ARA-C concentration >2000µmol/L was reached in the ventricular CSF, and a <1µmol/L concentration was sustained during at least 24 hours. The ARA-C by IV administration is rapidly eliminated from plasma through the cytidine deaminase enzyme, which metabolizes ARA-C into uracil arabinoside; however, the concentration of the enzyme in the CSF is insignificant, and this metabolic pathway won't practically occur⁴³. Moreover, the value of ARA-C

clearance from the CSF (0.42 mL/minute) is similar to the CSF formation and reabsorption rate (0.35 mL/minute), suggesting that ARA-C elimination from CSF is mainly due to CSF flow. The elimination of ARA-C from CSF is slower than from plasma, and clearance is eight times lower in CSF⁴⁴. As MTX, there is no clearly established ARA-C dose, and its dose must be calculated also according to age rather than to body surface^{24,33,34,45-47} (Table 3).

The adverse effects described with the IT administration of ARA-C are: transverse myelopathy, aseptic me-

Table 3. Intrathecal cytarabine doses in monotherapy used in different studies

| Study | Condition | Indication | Age | Cytarabine dose |
|---|------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Franklin and col. ²⁴ | Haematological malignancies | Prophylaxis | <1-year-old | 20mg |
| | | | 1 to 2-year-old | 30mg |
| | | | 2 to 3-year-old | 50mg |
| | | | ≥3-year-old | 70mg |
| Kantarjian and col. ³³ and Cortes and col. ³⁴ | Acute lymphoblastic leukemia | Prophylaxis | ≥18-year-old | 100mg |
| Esteva and col. ⁴⁵ | Breast cancer | Treatment | ≥18-year-old | 100mg |
| Fulton and col. ⁴⁶ | Solid tumour | Treatment | ≥18-year-old | 20mg |
| Fleischhack and col. ⁴⁷ | Haematological malignancies | Prophylaxis and Treatment | <1-year-old | 20mg |
| | | | <2-year-old | 26mg |
| | | | <3-year-old | 34mg |
| | | | ≥3-year-old | 40mg |

ningitis, encephalopathy and convulsions; however, their development will be infrequent^{24,48,49}.

Liposomal Cytarabine

A liposomal formulation (Depocyte®) has been developed in order to enable a lower frequency of IT ARA-C administration; this is a controlled release formulation for aqueous cytarabine, which is encapsulated in spherical and multivesicular particles called DepoFoam®, which present a longer half-life of CSF elimination. With this formulation, a two-phase elimination profile has been described, with a terminal stage $t_{1/2}$ within 100 and 263 hours, for a dose range between 12.5 mg and 75 mg; on the other hand, standard-release cytarabine presents a terminal stage $t_{1/2}$ of approximately 3.4 hours for 30mg doses⁵⁰. After the IT injection, the liposomal particles containing the ARA-C will break down, and the lipids will enter the normal metabolic pathways of the body. In 2007, Phuphanich and col. studied the pharmacokinetics of Depocyte® by administering 2 intraventricular or intralumbar doses to 8 patients, separated by a 14-day interval, and taking samples at different points up to 14 days after administration. The concentration of free and encapsulated ARA-C in the ventricular and lumbar CSF varied from 0.01 to 1500µmol/L, and was detectable during 14 days post-dose. Systemic exposure to cytarabine was considered non-significant²⁸.

The efficacy of IT liposomal cytarabine has been demonstrated in two controlled and randomized clinical trials, in patients with neoplastic meningitis associated with lymphoma and solid tumours vs. conventional IT cytarabine and IT methotrexate, respectively^{51,52}. In the clinical trial conducted vs. conventional ARA-C, a higher response rate was observed in the liposomal cytarabine group; however, there were no statistically significant differences in duration of response, progression-free survival and overall survival. In the clinical trial conducted vs. MTX, progression-free survival was also similar with the two agents.

Opposite to methotrexate and standard-release cytarabine, the dose of liposomal cytarabine in adults has been defined as 50mg with IT administration, in a 5 mL volume; the dosing interval varies according to the treatment stage. The indication approved for Depocyte® by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices is the treatment of lymphomatous meningitis⁵⁰.

The toxicity of liposomal cytarabine is relatively high, particularly when administered in association with other drugs which cross the BBB. In the M.D. Anderson Centre for Cancer Treatment, a study was conducted on adults diagnosed with ALL and treated with the Hyper-CVAD regimen, which includes high-dose IV MTX and ARA-C. The introduction of IT liposomal cytarabine was associated with a higher toxicity rate (16%), including encephalopathy, cauda equina syndrome, convulsions, and *pseudotumor cerebri*. The conclusion was that se-

vere neurotoxicity could be caused by the concomitant administration of liposomal cytarabine and drugs that can cross the BBB or radiotherapy⁵³. In the randomized clinical trial comparing the ARA-C liposomal and standard formulations, conducted by Glantz, the majority of the adverse effects were transitory. The only effect that appeared in over 10% of treatment cycles was headache, which was more frequent in the liposomal cytarabine group than in the traditional cytarabine group (27% vs. 2%). Chemical arachnoiditis appeared in 22% of patients treated with liposomal cytarabine vs. 13% of patients treated with the standard formulation⁵². In order to reduce the incidence of arachnoiditis, it is recommended to administer systemic dexamethasone during 5 days, initiating treatment on the same day of the IT injection.

Glucocorticoids

Even though intrathecal administration of glucocorticoids is common, its pharmacokinetics in the CNS has not been clearly documented. Balis and col⁵⁴. studied the activity of dexamethasone and prednisolone in the CSF in a non-human primate model, after its intravenous and intraventricular administration. Both drugs are rapidly cleared from CSF after intraventricular administration; however, after intravenous administration, there is low penetration in the CSF due to the high binding to plasmatic proteins in both, though dexamethasone presents higher penetration due to its lower binding to plasmatic proteins (70% for dexamethasone vs. 90% for prednisolone).

IT glucocorticoids are mostly used in combination with ARA-C and MTX. This concomitant use has two objectives: increasing the effectiveness of IT therapy, and reducing the incidence of meningeal irritation²³. There is wide evidence about the use of corticosteroids as part of intrathecal treatment in oncohaematology; in 1983, Muriel and col⁵⁵. used IT methotrexate 12mg/m² (maximum dose = 15 mg) and dexamethasone 14mg/m², and in 1995, Gómez-Almaguer administered IT dexamethasone 5mg/m² diluted in 5mL of 0.9% sodium chloride with MTX and ARA-C together in 8 patients with ALL and leukemic infiltration in their CNS; the cell count was reduced in CSF after the administration of combined intrathecal chemotherapy in all patients⁵⁶. However, the use of corticosteroids with IT chemotherapy is not universal: its use, the one used, and its dose will vary according to the protocols of the different study groups. Overall, its use is more widespread for the treatment of paediatric patients than for adults.

The International Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group^{57,58}, in its protocols for ALL treatment in children, uses prednisolone as corticosteroid for IT administration, recommending doses that vary according to age: <1-year-old: 6mg, 1 year-old: 8 mg, 2-year-old: 10 mg, and ≥3-year-old: 12mg. Thus, the BFM Study

Group recommends the use of prednisolone with MTX and ARA-C for prophylaxis and treatment of meningeal infiltration in ALL. This is also the corticosteroid used in the Japanese JALSG-ALL93 protocol for adults with ALL, with doses of 10mg⁵⁹.

The Italian GIMEMA group has used IT MTX 12mg with methylprednisolone 40mg for ALL treatment in patients from 12 to 60-year-old⁶⁰. The dose of 40mg of methylprednisolone for adult patients with ALL has also been used with MTX 15mg and ARA-C 40mg by the French LALA Group⁶¹, and in the GRAALL-2003 Protocol⁶².

In U.S.A., the use of intrathecal corticosteroids for ALL treatment in adult patients has not become widespread; thus, it is not included in the CALGB-8811 study⁶³ or in the studies conducted by Katarjian³³ and Rowe⁶⁴, where IT MTX 15 mg, 12 mg and 12.5 mg is used for CNS prophylaxis, respectively. However, for paediatric patients with ALL, both the Pediatric Oncology Group and the Children's Oncology Group use hydrocortisone with MTX and ARA-C dosed according to age^{25,35}. The protocols for treatment and prophylaxis of CNS infiltration in acute leukemia in children from the St. Jude's Children's Research Hospital also use hydrocortisone as part of the TIT therapy at 16 mg, 20 mg or 24 mg doses, based on age (<1 year-old, 2-3-year-old or ≥3-year-old, respectively)⁶⁵.

The PETHEMA Group (Program for the Study and Treatment of Haematological Malignancies) and the Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology (SEHOP) indicate the use of hydrocortisone (HC) with ARA-C and MTX in the majority of their protocols for ALL treatment, recommending this dosing: <2 year-old: 10 mg, 2-3-year-old: 15 mg, ≥3-year-old: 20 mg⁶⁶. However, other protocols from the PETHEMA Group have incorporated the use of dexamethasone. For example, Burkimab-13, widely used in Spain for the treatment of Burkitt Lymphoma in adult patients, indicates the use of MTX 15mg in combination with ARA-C 40 mg and dexamethasone 4 mg⁶⁷ for prophylaxis and treatment of CNS infiltration. PETHEMA-LAL-07OLD also uses IT dexamethasone 4 mg with MTX and ARA-C⁶⁸.

The toxicity of the intrathecal administration of glucocorticoids has not been studied yet by controlled studies; in fact, its use in combination with IT chemotherapy is associated with a reduction of the adverse effects, primarily the development of chemical arachnoiditis. However, the development of psychiatric adverse effects caused by the use of intrathecal corticosteroids has been described in various studies; it can be ranged from depressive syndromes to psychosis⁶⁹. In the study conducted by Hitchins, where IT hydrocortisone was administered before the administration of IT chemotherapy, two unusual reactions were observed in two patients, who experienced headache, vomiting and confusion, in both cases after the administration using the *Ommaya*

reservoir. These symptoms disappeared spontaneously a few hours after administration. When both patients were re-treated with IT hydrocortisone, they suffered the same reaction again; when the administration of IT hydrocortisone was removed from the rest of the administrations of IT chemotherapy, this reaction did not appear again when chemotherapy was administered alone. The authors did not find an explanation for these reactions⁷⁰.

Monoclonal Antibodies: Rituximab and Trastuzumab

There has been recent research into the administration of two monoclonal antibodies; this represents an innovative targeted therapy for the treatment of leptomeningeal carcinomatosis: trastuzumab for HER2 positive breast cancer, and rituximab for the treatment of B-cell lymphoma.

Trastuzumab is highly effective in the treatment of breast cancer with HER2 overexpression; however, despite its efficacy, patients treated with trastuzumab and chemotherapy will experience an incidence of CNS metastasis ranging from 28% to 42%³⁰. Stemmler and col. observed that the concentration of trastuzumab in the CSF after intravenous administration was 300 or 400 times lower than its concentration in plasma⁷¹; therefore, in order to achieve therapeutic concentrations of trastuzumab in the CSF, it has been considered to use IT administration. This drug has been used in series of cases, alone or in combination with intrathecal methotrexate or thiotepea, at doses between 12.5 and 25 mg administered with a frequency ranging from 3 days to 3 weeks. The most typical regimen used was 20-25 mg once a week, and all dosing regimens were well tolerated. With these regimens, there have been responses at CSF level and even an increase in survival without toxic effects³⁰.

Rituximab is an anti-CD20 antibody; over 90% of B-Cell Non-Hodgkin lymphomas (NHL) and primary CNS lymphomas express the CD20 marker, but healthy brain tissue does not express it. Like trastuzumab, rituximab has a low penetration in the CSF; its concentration in CSF after systemic administration represents 0.1% of concentrations in blood serum. Rubenstein and col²⁹. conducted a Phase I clinical trial on 10 patients with B-cell NHL and primary CNS lymphoma with neoplastic meningitis, who were administered rituximab through an *Ommaya* Reservoir, every week during the first week of the study, and then twice a week during 4 weeks. The doses used for rituximab were 10 mg, 25 mg and 50 mg, and toxic effects appeared with the 50 mg dosing (hypertension, nausea, vomiting and double vision). The median survival was 21 weeks, six patients experienced meningeal response, and two of the three patients with intraocular disease experienced a local response. The combination of liposomal cytarabine with IT rituximab was tested by Chamberlain and col. in 14 patients with lymphoma and relapsing neoplastic

meningitis. Each patient was administered an induction regimen including 25 mg of IT rituximab twice a week and liposomal cytarabine every 14 days, during 4 weeks. A maintenance stage was then conducted, including 50 mg of liposomal cytarabine and two doses of rituximab 25 mg administered in the same week, every 4 weeks, until disease progression. After the induction regimen, 10 patients experienced partial neurological response, and received maintenance therapy. The probability of survival at 6 months was 29%, and toxic effects were moderate and expected, probably due to liposomal cytarabine⁷².

There is lack of information about the way in which monoclonal antibodies should be prepared and administered for intrathecal administration; logically, the requirements for preparation for intrathecal use must be considered, always in a sterile and apyrogenic setting, and using disolvents preservatives-free²⁰. In the case of trastuzumab, only one of the publications explained how it had been prepared: the usual reconstitution process (150 mg in 7.2 ml water for injection; pH 6), and administration of the adequate volume (20 mg in 0.95 mL), without additional dilution⁷³. For rituximab, one of the studies specified that it had been prepared by diluting rituximab with 0.9% sodium chloride solution on a 1:1 ratio for 10 and 25 mg doses, and without dilution for 50mg doses, and administered over 1 to 5 minutes⁷².

It has not been established if intraventricular or intralumbar administration has any influence on the results.

Intrathecal Triple Chemotherapy

The use of IT combination chemotherapy is a logical consequence, because it has been demonstrated that the use of combination systemic chemotherapy increases efficacy when compared vs. the individual administration of antineoplastic agents. That is why many research groups advocate for the use of TIT chemotherapy, which consists in administering methotrexate, cytarabine and a glucocorticoid in combination²⁶. The use of these three agents in combination could have an additive or synergic effect for the prophylaxis and treatment of neoplastic meningitis.

In Spain, the use of TIT for the prophylaxis and treatment of the leukemic CNS involvement and certain NHLs is the most widespread practice, because it is the treatment indicated in the protocols promoted by the PETHEMA Group⁷⁴ and SEHOP⁷⁵. The habitual use of this strategy in adults is shown in the outcomes of the studies conducted by the QUIT (Spanish Registry of Patients receiving Intrathecal Chemotherapy)^{74,76}.

The efficacy of TIT therapy vs. MTX monotherapy was comparable in the study conducted by the Southwest Oncology Group, which included paediatric patients diagnosed with ALL and active meningeal disease (com-

plete response rate of 96% vs. 100%)²⁷. In the CCG-1952 clinical trial, children with standard-risk ALL were randomized to receive MTX alone (n=1018) or TIT (MTX, ARA-C and HC, n=1009) for prophylaxis of leukemic CNS involvement. Compared with IT MTX, TIT significantly reduced the risk of relapse in CNS (3.4%±1.0% vs. 5.9%±1.2%, p=0.004); however, the survival free of disease at 6 years was equivalent between both treatment groups (80.7%±1.9% vs. 82.5%±1.8%, p=0.3), due to a higher proportion of bone marrow and testicular relapses, which was associated with a significant reduction in overall survival (Survival at 6 years: TIT 90.3% vs. IT MTX 94.4%, p=0.01)²⁵.

No direct comparisons have been published for the use of IT liposomal cytarabine vs. TIT therapy.

The adverse effects due to the use of TIT therapy are not qualitatively different from those previously described with IT MTX and ARA-C, and from the risks associated with the administration technique itself (LP or intraventricular). The most common adverse effects are headaches, nausea, vomiting and fever; more severe adverse effects will occur less frequently, such as chemical arachnoiditis, loss of vision, and leukoencephalopathy^{24,77}.

As we have mentioned previously, the use of corticosteroids in combination with IT chemotherapy seems to have a beneficial effect on the profile of adverse events; because the risk of meningeal irritation, described with the IT administration of MTX and ARA-C in monotherapy, will be reduced with the concomitant IT administration of a corticosteroid⁷⁸.

As well as the IT administration of drugs in monotherapy, the doses of TIT to be administered are not clearly defined. However, there is consensus regarding the need to calculate the dose based on age and not on body surface. The MTX, ARA-C and HC doses used in different studies^{11,12,24,25,35,64,65,79-82} are shown in Table 4.

Other studies and work groups have used TIT with dexamethasone, prednisone or methylprednisolone, as mentioned in the section for intrathecal glucocorticoids. The TIT therapy used by the BMF Study Group was: MTX <1-year-old: 6 mg, 1-year-old, 8 mg, 2-year-old, 10 mg, ≥3-year-old: 12 mg; for ARA-C, <1-year-old: 15 mg, 1-year-old: 20 mg, 2-year-old: 25 mg, ≥3-year-old: 30 mg; for prednisolone: <1-year-old: 6 mg, 1-year-old: 8 mg, 2-year-old: 10 mg, ≥3-year-old: 12 mg^{57,58}. Combinations at variable doses have also been described for adult patients^{61-64,67,68}.

There are no studies comparing the efficacy and/or toxicity of the different TIT preparations, and therefore there is uncertainty regarding the adequacy of combinations. In fact, there is no knowledge about the equivalent potential for different corticosteroids with IT administration, and the doses used in different protocols would not be equally potent, using the criteria typically accepted for systemic administration⁸³.

Table 4. Dose of Intrathecal Triple Chemotherapy (methotrexate, cytarabine and hydrocortisone) based on age, in different studies

| Study | Age | MTX dose (mg) | ARA-C dose (mg) | HC dose (mg) |
|---|--------------------|---------------|-----------------|--------------|
| Liu and col. ¹² and Lin and col. ¹¹ | <1-year-old | 6 | 12 | 6 |
| | 1 to 2-year-old | 8 | 16 | 8 |
| | 2 to 3-year-old | 10 | 20 | 10 |
| | >3-year-old | 12 | 24 | 12 |
| Franklin and col. ²⁴ | ≤1 year-old | 7.5 | 15 | 7.5 |
| | 1 to 2-year-old | 8 | 16 | 8 |
| | 2 to 3-year-old | 10 | 20 | 10 |
| | 3 to 8-year-old | 12 | 24 | 12 |
| | ≥9-year-old | 15 | 30 | 15 |
| Matloub and col. ²⁵ | <2-year-old | 8 | 16 | 8 |
| | 2 to 3-year-old | 10 | 20 | 10 |
| | 3 to 8-year-old | 12 | 24 | 12 |
| | >8-year-old | 15 | 30 | 15 |
| Mahoney and col. ³⁵ | 1-year-old | 8 | 16 | 8 |
| | 2-year-old | 10 | 20 | 10 |
| | ≥3 to 8-year-old | 12 | 24 | 12 |
| | ≥9-year-old | 15 | 30 | 15 |
| Pui and col. ⁶⁵ | <2-year-old | 8 | 24 | 16 |
| | 2 to 3-year-old | 10 | 30 | 20 |
| | ≥3-year-old | 12 | 36 | 24 |
| Ortega and col. ⁶⁶ | <12 month-old | 5 | 16 | 10 |
| | 12-to-23-month old | 8 | 16 | 10 |
| | 24-to-35-month old | 10 | 20 | 15 |
| | ≥35-month old | 12 | 30 | 20 |
| Ruggiero and col. ⁷⁹ | <2-year-old | 8 | 16 | 8 |
| | <3-year-old | 10 | 20 | 10 |
| | ≥3-year-old | 12 | 24 | 12 |
| Tomizawa and col. ⁸⁰ | <2-year-old | 7.5 | 15 | 15 |
| | <3-year-old | 10 | 20 | 20 |
| | ≥3-year-old | 12.5 | 25 | 25 |
| LAL SEHOP/PETHEMA 2013 ⁸¹ | 12-to-23-month old | 8 | 16 | 10 |
| | 24-to-35-month old | 10 | 20 | 15 |
| | ≥35-month old | 12 | 30 | 20 |
| Ribera and col. ⁸² | 15-to-60-year-old | 12 | 30 | 20 |

As the lack of homogeneity in dosing, the diluent used and the administration volume are not described in almost any study; and according to various authors, these are factors that can have impact on tolerability to treatment and in the adequate distribution of the drug in the CSF¹².

Of all the studies shown in Table 4, only Liu and col.¹² and Lin and col.¹¹ have described the volume used, which varied according to age, and was in both studies: <1-year-old: 6 mL, 1-2-year-old: 8 mL, 2-3-year-old: 10 mL, and ≥3-year-old: 12 mL. Lin and col.¹¹ stated that they had used the dilution volume adequate to increase the efficacy of TIT therapy, though there was no argument supporting this claim.

Sullivan and col., in a study comparing the efficacy and toxicity of TIT therapy vs. methotrexate and hydrocortisone, commented that the solvent used for preparation

was EB solution, however the dilution volume was not named²⁷. They also described that the IT administration of the 3 drugs was sequential: MTX was administered first, followed by HC and finally ARA-C²⁷. This description of sequential administration is exceptional, because in the majority of the studies it is not stated whether the administration is conducted with the total mixture in one single syringe or in separated syringes for each agent and, in this case, the order for the administration.

Currently, the most accepted trend is to mix the three components in one single syringe, to facilitate IT administration and prevent excessive handling (connecting and disconnecting the catheter), thus reducing the risk for accidental contamination during administration.

The ALL SEHOP / PETHEMA 2013 paediatric protocol describes the preparation and administration of IT treatment. It states that the 3 cytostatic agents must be ad-

ministered in the same syringe, and that doubly distilled water must be used for the reconstitution of cytarabine and hydrocortisone, which will be sterile, apyrogenic and preservatives-free; the volume will then be completed with 0.9% sodium chloride solution. This protocol recommends a pH and osmolarity for the preparation of 7.3 pH and a 300 mOsm/l, respectively⁸¹.

Besides the aspects considered, another important issue when using drug mixtures is to ensure the physicochemical stability of the final preparation. There are few stability studies for TIT preparations, and the majority have been conducted with EB solution. The most recently published study evaluates the stability of sodium methotrexate, cytarabine and hydrocortisone sodium phosphate in a 0.9% sodium chloride solution, with pH and osmolarity adjusted to values close to the CSF pH; the conclusion was that the TIT preparations evaluated were chemically stable during at least 7 days at room temperature (RT), and under refrigeration; however, the pH of the preparations was out of the physiological values of CSF at 5 days in the preparations stored with refrigeration, and at 2 days in those stored at RT⁸⁴. The characteristics of the studies conducted^{19,84-87} are shown in Table 5.

There are few stability studies for TIT preparations with corticosteroids other than hydrocortisone. The Burkimab-13 protocol⁶⁷, which indicates the use of TIT with methotrexate, cytarabine and dexamethasone, recommends administering dexamethasone in a separate syringe from methotrexate and cytarabine, due to the lack of evidence on the stability of this preparation, because there are no studies on the stability of TIT mixtures with dexamethasone as a corticosteroid. The same protocol recommends replacing dexamethasone by hydro-

cortisone, if it is preferred to administer the IT chemotherapy in one single syringe.

In 2012, D'Hont and col. conducted a stability study for ARA-C, MTX and methylprednisolone in 0.9% sodium chloride solution during 48 hours. The conclusion was that the preparation was stable up to 12 hours when stored at 5°C and protected from light⁸⁸.

In 2014, the Ministry of Health, Social Services and Equality, together with the Spanish Society of Hospital Pharmacy, published guidelines for good practice in the preparation of medications in Hospital Pharmacy Units, where sterile preparations were classified according to a risk matrix. These guidelines classified the preparations for IT administration as high-risk preparations, and the following preparation requirements were defined: preparation in a laminar flow cabinet with controlled environment (clean room), and as storage requirements: a maximum storage time of 24 hours at RT and 3 days at a 2-8°C temperature⁸⁹⁻⁹⁰.

Conclusions

There is a wide variability in practice when using IT chemotherapy, despite being an effective therapy, accepted by all international groups, particularly for the treatment of acute leukemia and Non-Hodgkin lymphomas. This variability and uncertainty is not limited to the drugs and doses administered, but it also includes the way of preparation and the administration technique.

Funding

The article does not require any funding.

Table 5. Summary of the stability studies for TIT

| Study | Drugs | Conditions | Disolvent | Study duration | Conclusion |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|---|
| Cradock and col. ¹⁹ | MTX, ARA-C and HCSS not mixed | 22°C and 30°C | EB, SCh, RL | 168 hs. | MTX and ARA-C stable 7 days at 22°C and 30°C. HCSS stable 72 hs. in RL and SCh, and 24 hs. in EB. |
| Olmos-Jiménez and col. ⁸⁴ | MTX, ARA-C and HCSPH | 2-8°C and 25°C | SCh (with NaHCO ₃) | 168 hs. | Chemically stable mixtures for 168 hs at 2-8°C and 25°C |
| Zhang and col. ⁸⁵ | MTX, ARA-C and HCSS not mixed | 4°C and 23°C | EB | 48 hs. | MTX and ARA-C stable 48 hs. at 4°C and 23°C. HCSS stable 48 hs. at 4°C and 24 hs. at 23°C |
| Trissel and col. ⁸⁶ | MTX and ARA-C with or without HCSS. | 4°C and 23°C | EB | 48 hs. | Preparations stable 48 hs. at 4°C and 23°C |
| Cheungh and col. ⁸⁷ | MTX, ARA-C and HCSS | 25°C | EB, SCh, RL, Dx | 24 hs. | Preparations stable in all disolvents >24 hs, except for HCSS in EB 1.25 mg/mL. |

Abbreviations: ARA-C: cytarabine; EB: Elliot B Solution; hs: hours; HCSPH: hydrocortisone sodium phosphate; HCSS: hydrocortisone sodium succinate; NaHCO₃: sodium bicarbonate; MTX: methotrexate; RL: ringer's Lactate; SCh: 0.9% sodium chloride; Dx: dextrose 5%.

Conflict of Interests

There is no conflict of interests.

References

- Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009;36(4 Suppl 2):S2-S16.
- Vora A, Andreano A, Pui CH, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *JCO* 2016;34(9):919-26.
- Treatment of leptomeningeal metastases. Uptodate 2014 [citado 13-06-2016]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-leptomeningeal-metastases-carcinomatous-meningitis?source=search_result&search=treatment+of+leptomeningeal+metastases&selectedTitle=1%7E54
- Pascual JM., Gonzalez F., Prieto R., Celdrán S., Roda JM. Blood brain barrier: development of a structure which supports the functional heterogeneity of the central nervous system. *Rev Neurol* 2004;38(6):565-81.
- Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA. Videos in clinical medicine. Lumbar puncture. *N Engl J Med* 2006;355(13):e12.
- Administration of Chemotherapeutic Drugs. BC Cancer 2014 [citado 13-06-2016]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/13EF6DF8-9F77-4B50-842A-0D3765B73103/73657/C252ChemotherapeuticAgentsAdministrationOf.pdf>
- Raúl Borrego Domínguez. Sedoanalgesia para procedimientos en una UCIP. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos [citado 11-06-2016]. Disponible en: <file:///C:/Users/Raquel/Downloads/procedimientos%20en%20ucip.pdf>
- BCCA Protocol Summary for Solid Tumours using Intrathecal Methotrexate and/or Thiotepea and/or Cytarabine. BC Cancer 2015 [citado 11-06-2016]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/42271735-B80E-435B-9F01-E11FB1320EF2/14239/MOIT_1Jul05.pdf
- Gil LG, Clemente BS, Oliveras AM, Cabanas Poy MJ, Hidalgo AE. Dosage of drugs for cerebrospinal administration. *Farm Hosp* 2005;29(3):185-90.
- Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;142-6.
- Lin WY, Liu HC, Yeh TC, Wang LY, Liang DC. Triple intrathecal therapy without cranial irradiation for central nervous system preventive therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(3):523-7.
- Liu HC, Yeh TC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, et al. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1825-9.
- American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: 2008.
- Blaney SM, Poplack DG, Godwin K, McCully CL, Murphy R, Balis FM. Effect of body position on ventricular CSF methotrexate concentration following intralumbar administration. *J Clin Oncol* 1995;13(1):177-9.
- Giebel S, Krawczyk-Kulis M, mczyk-Cioch M, Czyz A, Lech-Maranda E, PiatkowskaJakubas B, et al. Prophylaxis and therapy of central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(6):356-61.
- Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Lezcano-Rodas M, Mira-Berenguer F, Waez M. Lumbar puncture: its indications, contraindications, complications and technique. *Rev Neurol* 2007;45(7):433-6.
- Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, Bzdil J, Gutin PH. Omaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000;47(1):49-54.
- Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975 Jul 24;293(4):161-6.
- Cradock JC, Kleinman LM, Rahman A. Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate. *Am J Hosp Pharm* 1978;35(4):402-6.
- Vila Jato JL. *Tecnología Farmacéutica*. Madrid: Ed. Síntesis; 2001.
- Geiser CF, Bishop Y, Jaffe N, Furman L, Traggis D, Frei E. Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission. *Blood* 1975;45(2):189-95.
- Golightly LK, Smolinske SS, Bennett mL, Sutherland EW, III, Rummack BH. Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (Part I). *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3(2):128-65.
- Hetherington NJ, Dooley MJ. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. *Med J Aust* 2000;173(3):141-3.
- Franklin JL, Finlay J. Leukemias and lymphomas: treatment and prophylaxis of the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8(4):335-45.
- Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108(4):1165-73.
- Shapiro WR, Johanson CE, Boogerd W. Treatment modalities for leptomeningeal metastases. *Semin Oncol* 2009;36(4 Suppl 2):S46-S54.
- Sullivan MP, Moon TE, Truworthy R, Vietti TJ, Humphrey GB, Komp D. Combination intrathecal therapy for meningeal leukemia: two versus three drugs. *Blood* 1977;50(3):471-9.
- Phuphanich S, Maria B, Braeckman R, Chamberlain M. A pharmacokinetic study of intra-CSF administered encapsulated cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis in patients with leukemia, lymphoma, or solid tumors as part of a phase III study. *J Neurooncol* 2007;81(2):201-8.
- Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1350-6.
- Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2010;11(9):871-9.
- Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, Level C, Lukens J, Niebrugge DJ, et al. Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol* 1983;1(5):317-25.
- Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinoma of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(12):608-12.
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101(12):2788-801.
- Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86(6):2091-7.
- Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute

- lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1712-22.
36. Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994;44(8):1463-9.
 37. Kiewe P, Fischer L, Martus P, Thiel E, Korfel A. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: diagnosis, treatment, and survival in a large monocenter cohort. *Neuro Oncol* 2010;12(4):409-17.
 38. Omura GA, Moffitt S, Vogler WR, Salter MM. Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 1980;55(2):199-204
 39. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 2006;20(6):319-32.
 40. Garcia-Puig M, Fons-Estupina MC, Rives-Sola S, Berruoco-Moreno R, Cruz-Martinez O, Campistol J. Neurotoxicity due to methotrexate in paediatric patients. Description of the clinical symptoms and neuroimaging findings. *Rev Neurol* 2012;54(12):712-8.
 41. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(9):949-59.
 42. Zimm S, Collins JM, Miser J, Chatterji D, Poplack DG. Cytosine arabinoside cerebrospinal fluid kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35(6):826-30.
 43. Camiener GW, Smith CG. Studies of the enzymatic deamination of cytosine arabinoside. I. Enzyme distribution and species specificity. *Biochem Pharmacol* 1965;14(10):1405-16.
 44. Slevin mL, Pfall EM, Aherne GW, Johnston A, Lister TA. The pharmacokinetics of cytosine arabinoside in the plasma and cerebrospinal fluid during conventional and high-dose therapy. *Med Pediatr Oncol* 1982;10 Suppl 1:157-68.
 45. Esteva FJ, Soh LT, Holmes FA, Plunkett W, Meyers CA, Forman AD, et al. Phase II trial and pharmacokinetic evaluation of cytosine arabinoside for leptomeningeal metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46(5):382-6.
 46. Fulton DS, Levin VA, Gutin PH, Edwards MS, Seager mL, Stewart J, et al. Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumors and systemic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;8(3):285-91.
 47. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(1):1-31.
 48. Saito T, Asai O, Dobashi N, Yano S, Osawa H, Takei Y, et al. Peripheral neuropathy caused by high-dose cytosine arabinoside treatment in a patient with acute myeloid leukemia. *J Infect Chemother.* 2006;12(3):148.
 49. Dunton SF, Nitschke R, Spruce WE, Bodensteiner J, Krous HF. Progressive ascending paralysis following administration of intrathecal and intravenous cytosine arabinoside. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1986;57(6):1083-8.
 50. Ficha técnica Depocyte. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015 [citado 14-06-2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf
 51. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999;5(11):3394-402.
 52. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3110-6.
 53. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109(8):3214-8.
 54. Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack DG. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5(2):202-7.
 55. Muriel FS, Svarech E, Pavlovsky S, Eppinger-Helft M, Braier J, Vergara B, et al. Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial radiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1983;62(2):241-50.
 56. Gomez-Almaguer D, Gonzalez-Llano O, Montemayor J, Jaime-Perez JC, Galindo C. Dexamethasone in the treatment of meningeal leukemia. *Am J Hematol* 1995;49(4):353-4.
 57. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174-84.
 58. Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort-Cammel FG, Veerman AJ, Weening RS, van Wering ER, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002;16(6):1099-111.
 59. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia.* 2002;16(7):1259-66.
 60. Annino L, Vegna mL, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99(3):863-71.
 61. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4075-86.
 62. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009;27(6):911-8.
 63. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, ET AL. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood.* 1995;85(8):2025.
 64. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106(12):3760.
 65. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2730-41.
 66. Ortega JJ, Ribera JM, Oriol A, Bastida P, González ME, Calvo C, et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective randomized PETHEMA ALL-89 TRIAL. *Haematologica.* 2001;86(6):586-95.
 67. Protocolo Asistencial para el Tratamiento de LLA-B madura y el Linfoma de Burkitt (LB) en Pacientes Adultos. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2013 [citado 15-06-2016]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/BURKIMAB/BURKIMAB-13.pdf>
 68. Protocolo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Ph^{negativo} en pacientes de edad avanzada (>55 años). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2013 [citado 15-06-2016]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/PROTOCOLO-LAL-07-OLD-V-5-7-13.pdf>

69. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf* 2000;22(2):111-22.
70. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of singleagent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987;5(10):1655-62.
71. Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007;18(1):23-8.
72. Chamberlain MC, Johnston SK, Van HA, Glantz MJ. Recurrent lymphomatous meningitis treated with intra-CSF rituximab and liposomal ara-C. *J Neurooncol* 2009;91(3):271-7.
73. Stemmler HJ, Mengele K, Schmitt M, Harbeck N, Laessig D, Herrmann KA, et al. Intrathecal trastuzumab (Herceptin) and methotrexate for meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a case report. *Anticancer Drugs* 2008;19(8):832-6.
74. Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernandez-Abellan P, Deben G, Alonso N, et al. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin (Barc)* 2008;131(11):401-5.
75. Badell I, Munoz A, Estella J, Fernandez-Delgado R, Javier G, Verdeguer A, et al. Long-term results of two consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia performed by the Spanish Cooperative Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SHOP) from 1989 to 1998. *Clin Transl Oncol* 2008;10(2):117-24.
76. Sancho JM, Morgades M, Alonso N, Deben G, Fernandez de SA, Vazquez L, et al. Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin (Barc)* 2008;131(12):441-6.
77. Nagpal S, Recht L. Treatment and prophylaxis of hematologic malignancy in the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(4):400-12.
78. Vagace JM, Caceres-Marzal C, Gonzalez de MS, Gervasini G. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(2):274-86.
79. Ruggiero A, Conter V, Milani M, Biagi E, Lazzareschi I, Sparano P, et al. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. *Paediatr Drugs* 2001;3(4):237-46.
80. Tomizawa D, Tabuchi K, Kinoshita A, Hanada R, Kigasawa H, Tsukimoto I, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia: long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Aug;49(2):127-32.
81. Protocolo LAL SEHOP/PETHEMA 2013. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2014 [citado 11-06-2016]. Disponible en: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/noticias/LAL_SEHOP_PETHEMA_2013.pdf
82. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, Sarrà J, González-Campos J, et al. Treatment of High-Risk Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Adults According to Early Cytologic Response and Minimal Residual Disease After Consolidation Assessed by Flow Cytometry: Final Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial. *J Clin Oncol* 2014 May 20;32(15):1595-604.
83. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds), McGraw Hill, NY. p.1587.
84. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Díaz-Carrasco MS, Fernández-Varón E, Valderrey-Pulido M, Cárcelos-Rodríguez C. Stability of four standardized preparations of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract*. 2015 Aug 12. pii: 1078155215600905.
85. Zhang Y. Physical and chemical stability of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone in Elliot's B solution. *Hosp Pharm* 1996;31(8).
86. Trissel L.A., King K.M., Zhang Y., Wood A.M. Physical and chemical stability of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone in Elliot's B solution for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract* 2002;8(1):27-32.
87. Cheung YW, Vishnuvajjala BR, Flora KP. Stability of cytarabine, methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1984;41(9):1802-6.
88. D'Hondt M, Vangheluwe E, Van DS, Boonen J, Bauters T, Pelfrene B, et al. Stability of extemporaneously prepared cytarabine, methotrexate sodium, and methylprednisolone sodium succinate. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(3):232-40.
89. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 12-11-2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
90. Usarralde-Pérez A, Toro-Chico P, Pérez-Encinas M. Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles. *Farm Hosp* 2016;40(4):260-271.

Introducción

La administración de quimioterapia intratecal (IT), para el tratamiento y prevención de la infiltración neoplásica en el sistema nervioso central (SNC), es una práctica ampliamente extendida que ha demostrado ser eficaz en distintas patologías. La utilización de dicha terapia para profilaxis de recaída en SNC, en leucemia aguda linfoblástica en pacientes pediátricos, comenzó en los años 70. El pronóstico de la enfermedad cambió de manera radical, ya que antes del uso de profilaxis en el SNC más de la mitad de las remisiones completas inducidas por quimioterapia sistémica terminaban en recaída en el SNC¹. La quimioterapia vía IT ha desplazado progresivamente a la radioterapia en esta indicación, dada su eficacia similar con un

perfil de efectos adversos más favorable². Los fármacos tradicionalmente usados han sido metotrexato y citarabina, solos o en combinación con glucocorticoides, en la denominada terapia triple intratecal (TIT). Recientemente se ha introducido el uso de citarabina liposomal, y anticuerpos monoclonales como rituximab y trastuzumab, usados en distintas indicaciones. Sin embargo, a pesar de que el uso de quimioterapia IT está ampliamente aceptado en la comunidad científica, existe mucha variabilidad en la práctica, en aspectos tales como los fármacos y dosis empleados, la forma de preparación (volumen, tipo de disolvente, etc.) y la técnica de administración. El objetivo del presente artículo es la revisión de la información disponible respecto a estos aspectos prácticos.

Métodos

Se realizó una búsqueda en Pubmed/Medline utilizando los términos libres "chemotherapy AND intrathecal". Los artículos clínicamente más relevantes fueron seleccionados para la realización de la revisión, en base al desarrollo o descripción de aspectos prácticos relevantes relacionados con la preparación y la técnica de administración del tratamiento IT. La búsqueda se complementó con la revisión de citas incluidas en los artículos seleccionados y con el análisis de fuentes de información secundarias.

Resultados

Técnica de administración intratecal de fármacos

La administración intratecal consiste en la inyección directa del fármaco en el SNC³. Esta forma de administración es necesaria, en ocasiones, para alcanzar concentraciones terapéuticas en el SNC, el cual se encuentra protegido por la barrera hematoencefálica (BHE). La BHE es una estructura compleja constituida por células endoteliales de la red capilar del SNC que impide el intercambio libre de iones y moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso de este modo protege al SNC de agentes potencialmente neurotóxicos, pero también dificulta que algunos fármacos alcancen concentraciones terapéuticas⁴.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) regula el entorno químico del SNC. El volumen total de LCR en adultos es de 125–150 mL, siendo la velocidad de formación y reabsorción aproximadamente de 20 mL/hora, por lo que se renueva completamente 3 veces al día. La secreción y reabsorción del LCR permanece en equilibrio en la mayoría de los adultos sanos para mantener una presión intracraneal menor de 150 mmH₂O; un aumento de la presión intracraneal puede conllevar complicaciones graves. El LCR normal es claro, transparente e incoloro. Sus principales propiedades fisicoquímicas se reflejan en la Tabla 1.

El volumen de LCR varía con la edad. El volumen de LCR en neonatos es aproximadamente 40-60 mL y sufre un rápido incremento durante los primeros años de vida, siendo el volumen de LCR en niños a partir de 3 años de edad equivalente al de los adultos.

La administración de fármacos en el SNC se puede realizar mediante dos métodos: dentro del saco de la teca lumbar mediante punción lumbar (PL) o directamente en el ventrículo lateral a través de un reservorio subcutáneo y un catéter ventricular (reservorio *Ommaya*)³.

Punción Lumbar

La PL es una técnica invasiva para el abordaje del espacio subaracnoideo con fines tanto diagnósticos como terapéuticos. Para su realización es importante la posi-

Tabla 1. Propiedades Físico-Químicas del LCR

| Parámetro | Líquido cefalorraquídeo normal |
|-------------|------------------------------------|
| Aspecto | Cristalino |
| Células | 0 – 5/mm ³ (linfocitos) |
| Proteínas | 15 – 45 mg/dL |
| Glucosa | 50 – 80 mg/dL |
| Cloruros | 116 – 122 mEq/L |
| Sodio | 117 – 137 mEq/L |
| Potasio | 2,3 – 4,6 mEq/L |
| Osmolaridad | 292 – 297 mOsm/L |
| Densidad | 1,0005 – 10007 g/mL |
| pH | 7,31 |

ción del paciente, el cual puede encontrarse en decúbito lateral o sedestación, prefiriéndose el decúbito lateral en adultos y la sedestación en niños⁵.

Como cualquier procedimiento invasivo, puede resultar doloroso, es por ello que se puede utilizar un anestésico local por vía subcutánea, como mepivacaína, o bien preparados anestésicos tópicos⁶. En los pacientes pediátricos puede ser necesario acudir a la sedación farmacológica. La SECIP (Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos) recomienda en esta indicación la administración de midazolam combinado con ketamina o fentanilo⁷.

Cuando la PL se realiza con fines diagnósticos se realizará la extracción de una determinada cantidad de LCR, esta cantidad se recomienda que esté restringida al menor volumen necesario que suele ser de 6-8 mL en adultos, 2–3 mL en recién nacidos y lactantes y 5–8 mL en lactantes, niños y adolescentes. Si la PL es terapéutica, tras haber retirado el volumen correspondiente de LCR se introducirá el fármaco de forma lenta. Se recomienda que la administración se realice aproximadamente durante 3-5 minutos; además en pacientes con ventrículos cerebrales pequeños o una presión intracraneal elevada se recomienda una administración más lenta para evitar la aparición de cefalea^{3,8}.

En la literatura científica no existen datos consistentes del volumen de dilución de fármaco que se recomienda administrar mediante PL, ni del volumen de LCR que se recomienda extraer previamente. En general, para evitar el aumento de la presión intracraneal cuando se administran fármacos por vía IT, se recomienda no modificar el volumen de LCR. Por tanto, antes de administrar la mezcla IT, se recomienda extraer un volumen de LCR equivalente al volumen de quimioterapia que se va a instilar^{3,8,9}.

Respecto al volumen de fármaco a administrar, Pui indica que, para que el agente citostático se distribuya correctamente, debe ser disuelto en una cantidad de fluido de como mínimo 6 mL¹⁰. Las recomendaciones de la British Columbia Cancer Agency (BCCA) indican tam-

bién como volumen de administración de fármacos por vía IT 6 mL en adultos⁸. En niños, diversos autores describen volúmenes de administración que oscilan entre los 6 mL para menores de 1 año y los 12 mL a partir de los 3 años^{11,12}. La AHFS Drug Information indica que es habitual extraer un volumen de LCR similar al que se va a inyectar: 5–15 mL¹³. En general, se considera que se debe extraer, en adultos, un volumen de LCR de 7 a 10 mL e instilar un volumen similar de quimioterapia intratecal³.

Tras la administración del fármaco, se recomienda que el paciente permanezca al menos 1 hora en decúbito prono para facilitar la penetración del agente quimioterápico en los ventrículos cerebrales¹⁴. Otros autores recomiendan permanecer de 1 a 12 horas en decúbito supino para evitar el riesgo de aparición de cefalea post-punción¹⁵.

Entre las complicaciones que pueden aparecer por la PL, incluso con fines diagnósticos, se encuentra la aparición de cefalea post-punción, lumbalgia, irritación de raíces nerviosas, complicaciones infecciosas o hemorrágicas, entre otras¹⁶.

Reservorio Ommaya

El reservorio *Ommaya* es un dispositivo intraventricular, que se coloca en el tejido subcutáneo del cuero cabelludo, provisto de un catéter insertado en uno de los ventrículos laterales del cerebro y conectado así con la circulación del LCR. Se recomienda utilizarlo en aquellos pacientes que precisen tratamientos frecuentes o prolongados del SNC o en aquellos en los que la PL suponga una técnica dificultosa³.

Los medicamentos se inyectan mediante una jeringa en el reservorio ventricular. El modo de administración varía según la fuente consultada. Algunas fuentes recomiendan extraer gradualmente aproximadamente 12–20 mL de LCR, a una velocidad de extracción no superior a 1–2 mL/min, en jeringas de un tamaño no superior a 10 mL. Tras la extracción del LCR se infundirá la medicación a un ritmo de infusión de 1 mL/min. A continuación, se reinfundirán aproximadamente 10 mL de LCR de los extraídos anteriormente para limpiar la aguja y el catéter *Ommaya*³. Otras fuentes recomiendan extraer un volumen de LCR similar al volumen que se va a administrar de fármaco y, tras su administración, limpiar con 3–4 mL de solución de cloruro sódico 0,9%⁸.

La colocación del reservorio *Ommaya* expone al paciente a un riesgo en torno al 5–10% de sufrir alguna complicación incluida hemorragia, infección y complicaciones asociadas al mal funcionamiento del dispositivo¹⁷.

A pesar de los riesgos asociados a la colocación del dispositivo, el reservorio *Ommaya* presenta como principal ventaja respecto a la PL la distribución más homogénea del fármaco en el espacio subaracnoideo. La concentración de fármaco en el LCR ventricular tras la administración mediante PL es solo una décima parte de la alcanzada de forma inmediata tras la administración

intraventricular de una dosis de fármaco equivalente¹⁸. Además, diversos estudios han demostrado que la distribución en los ventrículos cerebrales de fármacos administrados mediante PL está influenciada por la posición tras la punción, pudiendo producirse una disminución de la concentración mayor de 10 veces si el paciente no permanece tumbado durante 1 hora tras la administración¹⁴.

Características generales de las preparaciones para administración por vía intratecal

Los fármacos destinados a la administración IT deben reunir una serie de requisitos en cuanto a su preparación y formulación que se recomienda sea acorde a las características del LCR (Tabla 1). El tejido nervioso es especialmente sensible a cualquier agresión física o química y por ello, según diversos autores, factores como el pH, el grado de ionización o la presencia de agentes antibacterianos en la preparación pueden estar relacionados con la toxicidad del fármaco administrado¹⁹. En términos generales, las soluciones administradas por vía IT deberán ser^{9,20}: estériles, apirógenas, lípidas, isoosmóticas con el LCR, con un pH próximo al del LCR y sin conservantes.

Teniendo en cuenta estas características, las formulaciones para uso intratecal se deben preparar en cabinas de flujo laminar para asegurar su esterilidad y evitar la presencia de agentes contaminantes y pirógenos. Además, como indican Gil y col., se recomienda filtrar la preparación a través de un filtro de membrana de 0,22 micras, para eliminar posibles partículas originadas durante la preparación⁹.

Respecto a la osmolaridad y el pH, durante unos años estuvo comercializada en EEUU la solución de Elliott B (EB), indicada para la administración IT de citarabina y metotrexato, que era comparable con el LCR en cuanto a osmolaridad (288 mOsm/L), pH (6,5–7), composición electrolítica y contenido en glucosa. Se ha descrito una menor incidencia de efectos adversos asociados a la administración IT de fármacos formulados en este vehículo, que en solución de cloruro sódico al 0,9% o agua estéril para inyectables²¹. Actualmente no existe comercializada ninguna solución que posea estas características, pero se recomienda que la osmolaridad y el pH de las mezclas administradas intratecalmente sean próximos a los valores del LCR, con el objetivo de mejorar la tolerancia de la preparación.

En cuanto a la presencia de conservantes, muchas de las formulaciones multidosis comúnmente usadas contienen conservantes, como alcohol bencílico y metilparabenes o propilparabenes. Existen eventos adversos notificados por la administración intratecal de alcohol bencílico, tales como paraparesis, desmielinización de las raíces nerviosas y fibrosis de la cola de caballo²². Con los parabenes existe menos experiencia y no se han descrito eventos adversos derivados de su administración intratecal, pero sí se han descrito reacciones anafilácticas

secundarias a su administración intravenosa; debido a este riesgo, junto con los escasos datos disponibles de su administración IT, no se recomienda su utilización. Así, se considera en la práctica que todos los fármacos administrados por vía IT deben estar libres de conservantes²³, por lo que antes de la administración intratecal de cualquier medicamento se debe revisar que no contenga conservantes, teniendo en cuenta que diversas especialidades farmacéuticas de un mismo principio activo pueden diferir en su formulación.

Quimioterapia intratecal

Los fármacos más utilizados clásicamente para administración intratecal, en patologías neoplásicas en general y hematológicas en particular, han sido el metotrexato, la citarabina y los glucocorticoides²⁴⁻²⁷. En muchas ocasiones el metotrexato, la citarabina y los glucocorticoides se utilizan conjuntamente en la denominada terapia TIT. Más recientemente se han introducido formulaciones liposomales de citarabina²⁸ e, incluso, se han utilizado anticuerpos monoclonales administrados por esta vía: rituximab en linfoma²⁹ y trastuzumab en metástasis cerebrales de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2³⁰.

Metotrexato

La farmacocinética del metotrexato (MTX) cuando se administra por vía intratecal es diferente a cuando se administra por vía sistémica. La eliminación de MTX del

LCR depende principalmente del flujo del LCR (ya que no existe transporte activo desde el LCR a la sangre y el MTX no se metaboliza en el LCR), teniendo una vida media ($t_{1/2}$) de eliminación inicial de 4,5 horas y una $t_{1/2}$ final de 14 horas, disminuyendo a concentraciones subterapéuticas en 4 días tras la administración IT³¹.

Aunque el uso de MTX IT está ampliamente extendido, la dosis óptima no ha sido claramente establecida; lo que sí ha sido demostrado es que el cálculo de la dosis basado en el peso o la superficie corporal es inapropiado. Bleyer y col. comprobaron que la administración de dosis de MTX IT en función de la superficie corporal aumentaba la neurotoxicidad en adolescentes y adultos, al alcanzar unas concentraciones de MTX muy elevadas en LCR³¹. Esto es debido a que, como ya hemos comentado, existe un rápido incremento del volumen de LCR durante los primeros años de vida, siendo en niños a partir de los 3 años equivalente al de los adultos. De este modo, se encuentra claramente definido que el cálculo de la dosis de MTX se debe realizar en función de la edad³¹, pero la dosis de MTX IT en los diferentes estudios varía generalmente de 10 a 15 mg^{13,24-25,32-39}, siendo inferior en pacientes menores de 2 años (Tabla 2).

La administración de MTX IT puede producir neurotoxicidad aguda, subaguda o a largo plazo. El efecto adverso más común es la meningitis aséptica o aracnoiditis química que aparece aproximadamente en el 10% de los pacientes, aunque se han descrito incidencias de incluso el 50%; los síntomas característicos son cefalea, náuseas y rigidez de nuca⁴⁰. La administración concomi-

Tabla 2. Dosis de metotrexato intratecal en monoterapia utilizada según diferentes autores

| Estudio | Patología | Indicación | Edad | Dosis MTX |
|---|------------------------|--------------------------|-----------|----------------------|
| Franklin y col. ²⁴ | Hemopatías malignas | Profilaxis | 1-2años | 8 mg |
| | | | 2-3años | 10 mg |
| | | | 3-8años | 12 mg |
| | | | ≥ 9 años | 15 mg |
| Bleyer y col. ³¹ y AHFS Drug Information ¹³ | Hemopatías malignas | Profilaxis y tratamiento | < 1 año | 6 mg |
| | | | 1-2años | 8 mg |
| | | | 2-3años | 10 mg |
| | | | ≥ 3 años | 12 mg |
| Kim et al. ³² | Tumor sólido | Tratamiento | ≥ 18 años | 15 mg |
| Kantarjian y col. ³³ | LAL | Profilaxis | ≥ 18 años | 12 mg |
| Cortes y col. ³⁴ | LAL | Profilaxis | ≥ 18 años | 12 mg |
| Mahoney y col. ³⁵ y Matloubycol. ²⁵ | LAL | Profilaxis | < 2 años | 8 mg |
| | | | 2-3años | 10 mg |
| | | | ≥ 3 años | 12 mg |
| Siegel y col. ³⁶ | Tumor sólido y linfoma | Tratamiento | ≥ 18 años | 12 mg |
| Kiewe y col. ³⁷ | Linfoma primario SNC | Tratamiento | ≥ 18 años | 15 mg |
| Omura y col. ³⁸ | LAL | Profilaxis | ≥ 18 años | 10 mg/m ² |
| Hill y col. ³⁹ | LAL | Profilaxis | < 1 año | 7.5 mg |
| | | | < 2 años | 10 mg |
| | | | ≥ 3 años | 12.5 mg |

*Abreviaturas: LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MTX: Metotrexato; SNC: Sistema Nervioso Central.

tante de corticoides IT u orales pueden reducir el riesgo de aparición. Geiser y col.²¹ observaron, en una cohorte de pacientes pediátricos que recibían MTX IT, que la frecuencia de aparición de síntomas de meningitis química en aquellos pacientes en los que se usaba como vehículo la solución de EB era menor, atribuyéndolo al pH cercano al fisiológico del LCR de esta solución, en comparación con el pH más alejado de los otros vehículos utilizados en este estudio.

También se ha descrito la aparición de vértigos, convulsiones, encefalopatía subaguda o leucoencefalopatía⁴⁰. La leucoencefalopatía puede aparecer meses o años después de la administración de metotrexato, siendo mayor el riesgo en aquellos pacientes que reciben concomitantemente irradiación del SNC y dosis altas de MTX IV⁴¹.

Citarabina

Los datos farmacocinéticos disponibles para citarabina, fueron obtenidos por Zimm y col.⁴² que inyectaron intraventricularmente una dosis única de citarabina (ARA-C) de 30 mg a siete pacientes con meningitis leucémica en remisión completa; tras la inyección se alcanzó una concentración máxima de ARA-C en LCR ventricular >200 $\mu\text{mol/L}$ y se mantuvo una concentración >1 $\mu\text{mol/L}$ durante al menos 24 horas. El ARA-C administrado IV es rápidamente eliminado del plasma mediante la enzima citidina desaminasa que metaboliza el ARA-C a uracil-arabinosido; sin embargo, en LCR la concentración del enzima es insignificante, no teniendo lugar prácticamente esta vía de metabolización⁴³. Además el aclaramiento de ARA-C de LCR (0,42 mL/min) es un valor similar a la velocidad de formación y reabsorción del LCR (0,35 mL/min), sugiriendo que la eliminación de ARA-C del LCR es debida principalmente al flujo de éste. El ARA-C se elimina más lentamente del LCR que del plasma, siendo el aclaramiento ocho veces menor en LCR⁴⁴. Al igual que ocurre con el MTX, no existe una dosis de ARA-C claramente establecida, debiéndose dosificar también en función de la edad en lugar de la superficie corporal^{24,33,34,45-47} (Tabla 3).

Los efectos adversos que se han descrito con la administración de ARA-C IT son mielopatía transversa, meningitis aséptica, encefalopatía y convulsiones, aunque suelen aparecer con poca frecuencia^{24,48-49}.

Citarabina Liposomal

Para permitir una menor frecuencia de administración de ARA-C IT se ha desarrollado una formulación liposomal (Depocyte®); se trata de una formulación de liberación controlada de la citarabina acuosa que es encapsulada en unas partículas esféricas y multivesiculares llamadas DepoFoam®, presentando una vida media de eliminación en LCR más prolongada. Con esta formulación se ha descrito un perfil de eliminación bifásico con una $t_{1/2}$ de fase terminal comprendida entre 100 y 263 horas, para un intervalo de dosis comprendido entre 12,5 mg y 75 mg, mientras que la citarabina de liberación convencional presenta una $t_{1/2}$ de fase terminal de aproximadamente 3,4 horas para dosis de 30 mg⁵⁰. Tras la inyección IT, las partículas liposomales que contienen el ARA-C se degradan y los lípidos entran en la vías metabólicas normales del organismo. En 2007, Phuphanich y col. estudiaron la farmacocinética de Depocyte® mediante la administración de 2 dosis, con un intervalo entre ambas de 14 días, por vía intraventricular o intralumbar a 8 pacientes, tomando muestras a diferentes tiempos hasta 14 días tras la administración. La concentración de ARA-C libre y encapsulada en el LCR ventricular y lumbar varió de 0,01 a 1500 $\mu\text{mol/l}$ y fue detectable durante 14 días post-dosis. La exposición sistémica a la citarabina se consideró despreciable²⁸.

La eficacia de la citarabina liposomal IT ha sido demostrada en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en pacientes con meningitis neoplásica asociada a linfoma y tumores sólidos, frente a citarabina convencional y metotrexato, respectivamente^{51,52}. En el ensayo realizado frente a ARA-C convencional se observó una mayor tasa de respuesta en el brazo de citarabina liposomal, sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración

Tabla 3. Dosis de citarabina intratecal en monoterapia utilizadas en diferentes estudios

| Estudio | Patología | Indicación | Edad | Dosis Citarabina |
|--|------------------------------|--------------------------|------------|------------------|
| Franklin y col. ²⁴ | Hemopatías malignas | Profilaxis | < 1 año | 20 mg |
| | | | 1 – 2 años | 30 mg |
| | | | 2 – 3 años | 50 mg |
| | | | ≥ 3 años | 70 mg |
| Katarjian y col. ³³ y Cortes y col. ³⁴ | Leucemia aguda linfoblástica | Profilaxis | ≥ 18 años | 100 mg |
| Esteva y col. ⁴⁵ | Cáncer de mama | Tratamiento | ≥ 18 años | 100 mg |
| Fulton y col. ⁴⁶ | Tumor sólido | Tratamiento | ≥ 18 años | 20 mg |
| Fleischhack y col. ⁴⁷ | Hemopatías malignas | Profilaxis y tratamiento | < 1 año | 20 mg |
| | | | < 2 años | 26 mg |
| | | | < 3 años | 34 mg |
| | | | ≥ 3 años | 40 mg |

de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En el ensayo realizado frente a MTX la supervivencia libre de progresión fue también similar entre ambos grupos.

A diferencia del metotrexato y la citarabina de liberación estándar, la dosis de citarabina liposomal en adultos sí se encuentra definida, siendo 50 mg administrados vía IT, en un volumen de 5 mL; el intervalo posológico varía en función de la fase de tratamiento. La indicación aprobada por la agencia española del medicamento para Depocyte® es el tratamiento de la meningitis linfomatosa⁵⁰.

La toxicidad de citarabina liposomal, principalmente cuando se administra asociada a otros fármacos que atraviesan la BHE, es relativamente elevada. En el centro para el tratamiento del cáncer M.D. Anderson, llevaron a cabo una experiencia en adultos diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica (LAL) y tratados con el régimen Hiper-CVAD, que incluye dosis altas intravenosas de MTX y ARA-C. La introducción de citarabina liposomal IT, se asoció con un mayor porcentaje de neurotoxicidad (16%) incluyendo encefalopatía, síndrome del pie equino, convulsiones y *pseudotumor cerebri*. Concluyeron que la neurotoxicidad grave podía ser debida a la administración concomitante de citarabina liposomal y fármacos que atraviesan la BHE o radioterapia⁵³. En el ensayo clínico aleatorizado comparando la formulación de ARA-C liposomal frente a la convencional, realizado por Glantz, la mayoría de los efectos adversos fueron transitorios. El único efecto que ocurrió en más del 10% de los ciclos de tratamiento fue cefalea, la cual fue más frecuente en el brazo de citarabina liposomal que en el de la convencional (27% vs. 2%). La aracnoiditis química apareció en el 22% de los pacientes tratados con citarabina liposomal frente al 13% de los tratados con la formulación convencional⁵². Para disminuir la incidencia de aracnoiditis se recomienda administrar dexametasona vía sistémica durante 5 días, comenzando el tratamiento el mismo día de la inyección IT.

Glucocorticoides

Aunque la administración de glucocorticoides intratecales es frecuente su farmacocinética en el SNC no está claramente documentada. Balis y col.⁵⁴ estudiaron el comportamiento de dexametasona y prednisolona en el LCR, en un modelo primate no humano, tras su administración intravenosa e intraventricular. Tras la administración intraventricular ambos fármacos son aclarados rápidamente del LCR. Tras la administración intravenosa, la penetración en el LCR es baja debido al alto grado de unión a proteínas plasmáticas de ambos, aunque la dexametasona presenta una mayor penetración debido a su menor unión a proteínas plasmáticas (70% dexametasona versus 90% prednisolona).

Los glucocorticoides IT son usados principalmente en combinación con ARA-C y MTX. El uso concomitante

tiene dos objetivos: aumentar la efectividad de la terapia IT y reducir la incidencia de irritación meníngea²³. Existe una amplia evidencia del uso de corticoides como parte del tratamiento intratecal en oncohematología; ya en 1983 Muriel y col.⁵⁵ usaron metotrexato 12 mg/m² (dosis máxima=15 mg) y dexametasona 14 mg/m² IT y en 1995, Gómez-Almaguer administró dexametasona IT 5 mg/m², diluido en 5 mL de cloruro sódico 0,9% junto con MTX y ARA-C, en 8 pacientes con LAL e infiltración leucémica del SNC, reduciéndose el recuento celular en el LCR tras la administración de la quimioterapia intratecal combinada en todos los pacientes⁵⁶. Sin embargo, el uso de corticoides junto con la quimioterapia IT no es universal, variando su utilización, el corticoide a utilizar y la dosis del mismo, según los protocolos de los diferentes grupos de estudio. En general, su uso se encuentra más extendido en el tratamiento de pacientes pediátricos que adultos.

El International Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group^{57,58}, en los protocolos de tratamiento de LAL en niños, utiliza como corticoide para administración IT la prednisolona, recomendando dosis que varían en función de la edad: <1 año: 6 mg, 1 año: 8 mg, 2 años: 10 mg y ≥3 años: 12 mg. Así, el BFM Study Group recomienda como profilaxis y tratamiento de la infiltración meníngea en LAL el uso de prednisolona junto con MTX y ARA-C. También es este el corticoide utilizado en el protocolo japonés JALSG-ALL93, en adultos con LAL, a dosis de 10 mg⁵⁹.

El grupo italiano GIMEMA ha utilizado, en el tratamiento de la LAL en pacientes de 12 a 60 años, MTX 12 mg junto con metilprednisolona 40 mg IT⁶⁰. La dosis de metilprednisolona 40 mg en pacientes adultos con LAL también ha sido utilizada junto con MTX 15 mg y ARA-C 40 mg por el French LALA Group⁶¹ y en el protocolo GRAALL-2003⁶².

En EEUU, no se ha generalizado el uso de corticoides intratecales para el tratamiento de la LAL en adultos; así, no se incluyen ni en el estudio CALGB-8811⁶³, ni en los dirigidos por Katarjian³³ y Rowe⁶⁴, utilizando para la profilaxis del SNC MTX IT 15 mg, 12 mg y 12,5 mg, respectivamente. Sin embargo, en pacientes pediátricos con LAL, tanto el Pediatric Oncology Group como el Children's Oncology Group sí utilizan hidrocortisona junto con MTX y ARA-C dosificada en función de la edad^{25,35}. Los protocolos de tratamiento/profilaxis de la infiltración en SNC en leucemias agudas en niños del St. Jude Children's Research Hospital también utilizan hidrocortisona como parte de la terapia TIT a dosis de 16 mg, 20 mg o 24 mg en función de la edad (<1 año, 2-3 años o ≥3 años, respectivamente)⁶⁵.

El grupo PETHEMA (Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) indican, en la mayoría de sus protocolos de tratamiento de LAL, el uso de hidrocortisona (HC) junto con ARA-C y

MTX, recomendando una dosificación: <2 años: 10 mg; 2-3 años: 15 mg; ≥3 años: 20 mg⁶⁶. Otros protocolos del grupo PETHEMA han incorporado, sin embargo, el uso de dexametasona. Así, Burkimab-13, utilizado ampliamente en España para el tratamiento del linfoma de Burkitt en pacientes adultos, indica para la profilaxis y tratamiento de la infiltración del SNC, el uso combinado de MTX 15 mg junto con ARA-C 40 mg y dexametasona 4 mg⁶⁷. También el PETHEMA-LAL-07OLD usa dexametasona 4 mg IT junto con MTX y ARA-C⁶⁸.

La toxicidad de la administración intratecal de glucocorticoides no ha sido estudiada en estudios controlados, de hecho su uso combinado con quimioterapia IT se asocia a una disminución de los efectos adversos, principalmente la aparición de aracnoiditis química. Sí se encuentra descrito en diversos estudios, la aparición de efectos adversos psiquiátricos debidos al uso de corticoides intratecales, variando desde síndromes depresivos a psicosis⁶⁹. En el estudio dirigido por Hitchins, en el que se administraba hidrocortisona IT previa a la administración de quimioterapia IT, se observaron dos reacciones inusuales en dos pacientes, que experimentaron cefalea, vómitos y confusión, ambos tras la administración mediante reservorio *Ommaya*. Los síntomas desaparecieron espontáneamente pocas horas tras la administración. Al retratar a ambos pacientes con hidrocortisona IT sufrieron de nuevo la misma reacción, eliminando la administración de hidrocortisona IT del resto de administraciones de quimioterapia IT y no apareciendo más esta reacción cuando se administraba sólo la quimioterapia. Los autores no encontraron una explicación a estas reacciones⁷⁰.

Anticuerpos Monoclonales: Rituximab y Trastuzumab

Recientemente ha sido investigada la administración de dos anticuerpos monoclonales, representando una terapia dirigida novedosa para el tratamiento de la carcinomatosis leptomenígea: trastuzumab en el caso de cáncer de mama HER2 positivo y rituximab para el tratamiento en linfoma de células B.

El trastuzumab es altamente efectivo en el tratamiento de cáncer de mama con sobreexpresión del HER2, sin embargo, a pesar de su eficacia, los pacientes tratados con trastuzumab y quimioterapia experimentan una incidencia de metástasis en el SNC que varía del 28% al 42%³⁰. Stemmler y col. observaron que la concentración en LCR de trastuzumab tras la administración intravenosa era 300 o 400 veces menor que la concentración plasmática⁷¹; por ello, para conseguir concentraciones terapéuticas de trastuzumab en LCR, se ha planteado el uso de trastuzumab IT. El trastuzumab ha sido usado en series de casos, solo o en combinación con metotrexato o tiotepa intratecal, a dosis entre 12,5-25 mg administradas con una frecuencia que variaba de 3 días a 3 semanas. La pauta más empleada fue 20-25 mg semanalmente, siendo todas las pautas bien toleradas.

Con estas pautas se han registrado respuestas a nivel del LCR e incluso aumento de la supervivencia sin efectos tóxicos³⁰.

El rituximab es un anticuerpo anti-CD20, más del 90% de los linfomas no Hodgkin (LNH) de células B y de los linfomas primarios en SNC expresan el marcador CD20 pero no lo expresa el tejido cerebral sano. Al igual que trastuzumab, el rituximab posee una baja penetración en LCR, siendo su concentración en LCR tras administración sistémica el 0,1% de las concentraciones séricas. Rubenstein y col.²⁹ llevaron a cabo un ensayo fase I en 10 pacientes con LNH de células B y linfoma primario en SNC con meningitis neoplásica, a los que se les administró rituximab a través de un reservorio *Ommaya*, semanalmente en la primera semana de estudio y biseñalmente durante 4 semanas. Se utilizaron dosis de rituximab de 10 mg, 25 mg y 50 mg, apareciendo efectos tóxicos con la dosis de 50 mg (hipertensión, náuseas, vómitos y diplopía). La mediana de supervivencia fue de 21 semanas, seis pacientes experimentaron respuesta meníngea y dos de los tres pacientes con enfermedad intraocular experimentaron respuesta local. La combinación de citarabina liposomal junto con rituximab IT fue probada en 14 pacientes con linfoma y meningitis neoplásica recurrente por Chamberlain y col. Se le administró a cada paciente un régimen de inducción consistente en 25 mg de rituximab IT dos veces por semana y citarabina liposomal cada 14 días, durante 4 semanas. Se realizó una fase de mantenimiento consistente en 50 mg de citarabina liposomal y dos dosis de rituximab 25 mg administradas en la misma semana, cada 4 semanas, hasta progresión de la enfermedad. Después del régimen de inducción 10 pacientes experimentaron respuesta neurológica parcial y recibieron la terapia de mantenimiento. La probabilidad de supervivencia a los 6 meses fue del 29% y los efectos tóxicos fueron moderados y esperados, probablemente debidos a la citarabina liposomal⁷².

Existe poca información acerca del modo en el que debe realizarse la preparación y administración de los anticuerpos monoclonales cuando se van a administrar intratecalmente; lógicamente, se deben tener en cuenta los requisitos de las preparaciones para uso intratecal, preparándose siempre en condiciones de esterilidad y apirogenicidad y usando diluyentes sin conservantes²⁰. En el caso de trastuzumab, solo en una de las publicaciones se indicaba como se había preparado el trastuzumab: reconstituyéndolo de la forma habitual (150 mg en 7,2 mL API; pH 6) y administrando el volumen correspondiente (20 mg en 0,95 mL), sin dilución adicional⁷³. Para el rituximab, en uno de los estudios se especificaba que la preparación se había realizado diluyendo el rituximab con solución de cloruro sódico 0,9% con una relación 1:1 para las dosis de 10 y 25 mg y sin diluir para las dosis de 50 mg y administrado en un tiempo de 1 a 5 minutos⁷².

No se ha establecido si la administración intraventricular o intralumbal tiene efectos sobre los resultados.

Quimioterapia Triple Intratecal

El uso de quimioterapia IT combinada es una consecuencia lógica, ya que está demostrado que el uso de quimioterapia sistémica combinada aumenta la efectividad cuando se compara con la administración de agentes antineoplásicos de forma individual. Así, muchos grupos de investigación abogan por el uso de la quimioterapia TIT que consiste en administrar de forma combinada metotrexato, citarabina y un glucocorticoide²⁶. El uso de estos tres agentes combinados podría tener un beneficio aditivo o sinérgico para la profilaxis y el tratamiento de la meningitis neoplásica.

En España, el uso de la TIT para la profilaxis y tratamiento de la afectación leucémica del SNC y en determinados LNH es la práctica más extendida, debido a que es el tratamiento indicado en los protocolos de tratamiento promovidos por el grupo PETHEMA⁷⁴ y SEHOP⁷⁵. El uso habitual de esta estrategia en adultos queda reflejado en los resultados de los estudios del registro QUIT (Registro Español de Pacientes que Reciben Quimioterapia Intratecal)^{74,76}.

La eficacia de la terapia TIT frente a MTX en monoterapia fue comparable en el estudio realizado por el Southwest Oncology Group donde se incluyeron pacientes pediátricos diagnosticados de LAL con enfermedad meníngea activa (tasa de respuesta completa 96% *versus* 100%)²⁷. En el ensayo clínico CCG-1952, se aleatorizaron niños con LAL de riesgo estándar a recibir MTX sólo (n=1018) o TIT (MTX, ARA-C e HC, n=1009) como profilaxis de la afectación leucémica en SNC. Comparado con MTX IT, la TIT redujo significativamente el riesgo de recaída en SNC (3,4%±1,0% *vs.* 5,9%±1,2%, p=0,004); sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad a los 6 años fue equivalente entre los dos grupos de tratamiento (80,7%±1,9% *vs.* 82,5%±1,8%, p=0,3), debido a un mayor porcentaje de recaídas medulares y testiculares, lo cual se relacionó con una disminución significativa de la supervivencia global (Supervivencia a los 6 años: TIT 90,3% *vs.* MTX IT 94,4%; p=0,01)²⁵.

No se han publicado comparaciones directas del uso de citarabina liposomal vía IT frente a la terapia TIT. Los efectos adversos debidos al uso de la terapia TIT no difieren cualitativamente de los que ocurren con MTX y ARA-C IT, descritos anteriormente, y de los riesgos asociados a la propia técnica de administración (PL o intraventricular). Los más comunes consisten en cefalea, náuseas, vómitos y fiebre; se presentan de forma menos común efectos adversos más graves, tales como aracnoiditis química, pérdida de visión y leucoencefalopatía^{24,77}.

Como ya se ha comentado anteriormente, el uso de corticoides combinados con quimioterapia IT parece tener un efecto beneficioso sobre el perfil de eventos adversos, ya que el riesgo de aparición de irritación menín-

gea, descrito con la administración IT de MTX y ARA-C en monoterapia, disminuye al administrar concomitantemente un corticoide IT⁷⁸.

Al igual que con la administración IT de los fármacos en monoterapia, las dosis de TIT a administrar no se encuentran claramente definidas. Sí existe unanimidad en que la dosis debe calcularse en función de la edad y no de la superficie corporal. Las dosis de MTX, ARA-C e HC utilizadas en diferentes estudios^{11,12,24,25,35,64,65,79-82} se muestran en la Tabla 4.

Otros estudios y grupos de trabajo utilizan TIT con dexametasona, prednisona o metilprednisolona tal y como se ha comentado en el apartado de glucocorticoides intratecales. Así en el BMF study group utilizaban como terapia TIT: MTX <1 año: 6 mg, 1 año: 8 mg, 2 años: 10 mg, ≥3 años: 12 mg.; ARA-C <1 año: 15 mg, 1 año: 20 mg, 2 años: 25 mg, ≥3 años: 30 mg; Prednisolona <1 año: 6 mg, 1 año: 8 mg, 2 años: 10 mg, ≥3 años: 12 mg^{57,58}. En adultos también se han descrito combinaciones con dosis variables^{61-64,67,68}.

No existen estudios que comparen la efectividad y/o toxicidad de las diferentes mezclas TIT, por lo que existe incertidumbre respecto a la idoneidad de las combinaciones. De hecho, se desconoce la equipotencia de los distintos corticoides administrados por vía IT y las dosis utilizadas en distintos protocolos no serían equipotentes usando los criterios habitualmente aceptados para la vía sistémica⁸³.

Además de la falta de homogeneidad en las dosis, el disolvente utilizado y el volumen de administración no se describen en prácticamente ningún estudio, siendo factores que según diversos autores pueden influir en la tolerancia al tratamiento y en la correcta distribución del fármaco en el LCR¹².

De los estudios citados en la Tabla 4, sólo Liu y col.¹² y Lin y col.¹¹ describieron el volumen utilizado, que varió en función de la edad y fue en ambos estudios: <1 año: 6 mL, 1-2 años: 8 mL, 2-3 años: 10 mL y >3 años: 12 mL. Lin y col.¹¹ indicaron que habían utilizado un volumen de dilución adecuado para aumentar la eficacia de la terapia TIT, aunque sin argumentar esta afirmación.

Sullivan y col., en un estudio en el que compararon la eficacia y toxicidad de la terapia TIT frente a metotrexato e hidrocortisona, sí indicaron que el diluyente utilizado para la preparación fue la solución de EB, aunque no se indicó el volumen de dilución²⁷. También describen que la administración de los 3 fármacos vía IT fue secuencial, administrando primero MTX, luego HC y por último ARA-C²⁷. Esta descripción de la administración secuencial es excepcional, ya que en la mayoría de los estudios no se describe si la administración se realiza con la mezcla total en una sola jeringa o en jeringas separadas para cada agente y, en este caso, en que orden se realiza la administración.

Actualmente, la tendencia más aceptada es a realizar la mezcla de los tres componentes en una sola jeringa,

Tabla 4. Dosis de quimioterapia triple intratecal (metotrexato, citarabina e hidrocortisona) en función de la edad, en diversos estudios

| Estudio | Edad | Dosis MTX (mg) | Dosis ARA-C (mg) | Dosis HC (mg) |
|---|--------------|----------------|------------------|---------------|
| Lin y col. ¹² y Liu y col. ¹¹ | < 1 año | 6 | 12 | 6 |
| | 1-2años | 8 | 16 | 8 |
| | 2-3años | 10 | 20 | 10 |
| | > 3 años | 12 | 24 | 12 |
| Franklin y col. ²⁴ | ≤1 año | 7.5 | 15 | 7.5 |
| | 1-2años | 8 | 16 | 8 |
| | 2-3años | 10 | 20 | 10 |
| | 3-8años | 12 | 24 | 12 |
| | ≥ 9 años | 15 | 30 | 15 |
| Matloub y col. ²⁵ | < 2 años | 8 | 16 | 8 |
| | 2-3años | 10 | 20 | 10 |
| | 3-8 años | 12 | 24 | 12 |
| | > 8 años | 15 | 30 | 15 |
| Mahoney y col. ³⁵ | 1 año | 8 | 16 | 8 |
| | 2 años | 10 | 20 | 10 |
| | ≥ 3-8 años | 12 | 24 | 12 |
| | ≥ 9 años | 15 | 30 | 15 |
| Pui y col. ⁶⁵ | <2 años | 8 | 24 | 16 |
| | 2-3años | 10 | 30 | 20 |
| | ≥ 3 años | 12 | 36 | 24 |
| Ortega y col. ⁶⁶ | < 12 meses | 5 | 16 | 10 |
| | 12-23 meses | 8 | 16 | 10 |
| | 24-35 meses | 10 | 20 | 15 |
| | ≥35 meses | 12 | 30 | 20 |
| Ruggiero y col. ⁷⁹ | < 2 años | 8 | 16 | 8 |
| | < 3 años | 10 | 20 | 10 |
| | ≥ 3 años | 12 | 24 | 12 |
| Tomizawa y col. ⁸⁰ | < 2 años | 7.5 | 15 | 15 |
| | < 3 años | 10 | 20 | 20 |
| | ≥ 3 años | 12.5 | 25 | 25 |
| LAL SEHOP/PETHEMA 2013 ⁸¹ | 12-23 meses | 8 | 16 | 10 |
| | 24-35 meses | 10 | 20 | 15 |
| | ≥35 meses | 12 | 30 | 20 |
| Ribera y col. ⁸² | 15 – 60 años | 12 | 30 | 20 |

para facilitar la administración IT y evitar manipulaciones (conexiones y desconexiones del catéter) reduciendo así el riesgo de contaminación accidental durante la administración.

El protocolo pediátrico LAL SEHOP/PETHEMA 2013 describe la forma de preparación y administración del tratamiento IT. Se indica que se deben administrar los 3 citostáticos en la misma jeringuilla y que para la reconstitución de citarabina e hidrocortisona se utilizará agua bidestilada, estéril, apirógena y sin conservantes, completando el volumen con solución de cloruro sódico 0,9%. Este protocolo recomienda un pH de la mezcla de 7,3 y una osmolaridad de 300 mOsm/l⁸¹.

Además de los aspectos considerados, otro aspecto importante cuando se utilizan mezclas de fármacos, es que se debe garantizar la estabilidad físico-química de la mezcla resultante. Los estudios de estabilidad de

mezclas TIT son escasos, habiéndose realizado la mayoría en la solución de EB. El estudio más recientemente publicado, donde se evalúa la estabilidad de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico en solución de cloruro sódico 0,9% con ajuste de pH y osmolaridad a valores cercanos a los del LCR, concluía que las mezclas TIT evaluadas eran químicamente estables durante al menos 7 días a temperatura ambiente (TA) y bajo refrigeración; sin embargo el pH de las mezclas se alejaba de los valores fisiológicos de LCR a los 5 días en las mezclas conservadas refrigeradas y a los 2 días en las conservadas a TA⁸⁴. Las características de los estudios realizados^{19,84-87} se muestran en la Tabla 5.

Los estudios de estabilidad de mezclas TIT, con corticoides diferentes a la hidrocortisona, son prácticamente inexistentes. Así en el protocolo Burkimab-13⁶⁷, donde se indica el uso de TIT con metotrexato, citarabina y

Tabla 5. Resumen de los estudios de estabilidad de TIT

| Estudio | Fármacos | Condiciones | Diluyente | Tiempo | Conclusión |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------|------------------------------|-----------|--|
| Cradock y col. ¹⁹ | MTX, ARA-C e HCSS sin mezclar | 22°C y 30°C | EB, SF, RL | 168 h | MTX y ARA-C estables 7 días a 22 °C y 30°C. HCSS estable 72h en RL y SF, y 24 h en EB. |
| Olmos-Jiménez y col. ⁸⁴ | MTX, ARA-C e HCFS | 2-8°C y 25°C | SF (con NaHCO ₃) | 168 horas | Mezclas químicamente estables 168 h a 2- 8°C y 25°C. |
| Zhang y col. ⁸⁵ | MTX, ARA-C e HCSS sin mezclar | 4° C y 23°C | EB | 48 h | MTX y ARA-C estables 48 ha 4°C y 23°C. HCSS estable 48 h a 4°C y 24 h a 23°C. |
| Trissel y col. ⁸⁶ | MTX y ARA-C con o sin HCSS. | 4° C y 23°C | EB | 48 h | Mezclas estables 48 h a 4°C y 23°C |
| Cheungh y col. ⁸⁷ | MTX, ARA-C e HCSS. | 25°C | EB, SF, RL, SG | 24 h | Mezclas estables en todos los diluyentes más de 24 horas, excepto HCSS en EB a 1.25 mg/mL. |

Abreviaturas: ARA-C: citarabina, EB: solución de Elliott B, h: horas, HCFS: hidrocortisona fosfato sódico, HCSS: hidrocortisona succinato sódico, NaHCO₃: bicarbonato sódico, MTX: metotrexato, RL: ringer lactato, SF: suero fisiológico 0,9%, SG: suero glucosado 5%.

dexametasona, se recomienda administrar la dexametasona en una jeringa separada de metotrexato y citarabina por la falta de evidencia sobre la estabilidad de esta mezcla, ya que no existen estudios de estabilidad de mezclas TIT con dexametasona como corticoide. El mismo protocolo recomienda, si se prefiere administrar la quimioterapia IT en una sola jeringa, sustituir la dexametasona por hidrocortisona.

En 2012, D'Hondt y col., llevaron a cabo un estudio de estabilidad de ARA-C, MTX y metilprednisolona en solución de cloruro sódico 0,9% durante 48 horas. Concluyeron que la mezcla era estable hasta 12 horas cuando se conservaba a 5°C y protegida de la luz⁸⁸.

En 2014, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad junto con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, publicaron una guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria en la que se clasificaban las preparaciones estériles según una matriz de riesgo. En esta guía se clasificaban las preparaciones para administración IT como preparación de alto riesgo y se definían como requisitos de preparación su elaboración en cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca), y como requisitos de conservación, un tiempo de conservación máximo de 24 horas a TA y 3 días a temperatura entre 2-8°C⁸⁹⁻⁹⁰.

Conclusiones

Existe gran variabilidad en la práctica al utilizar la quimioterapia IT, a pesar de ser una terapia efectiva, asumida por todos los grupos internacionales, especialmente en el tratamiento de las leucemias agudas y los linfomas no Hodgkin. La variabilidad e incertidumbre no se limita a los fármacos y dosis administradas, sino que se extiende

de a la forma de preparación de las mezclas y la técnica de administración.

Financiación

El trabajo no requiere financiación.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Referencias

- Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009;36(4 Suppl 2):S2-S16.
- Vora A, Andreano A, Pui CH, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *JCO* 2016;34(9):919-26.
- Treatment of leptomeningeal metastases. Uptodate 2014 [citado 13-06-2016]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-leptomeningeal-metastases-carcinomatous-meningitis?source=search_result&search=treatment+of+leptomeningeal+metastases&selectedTitle=1%7E54
- Pascual JM., Gonzalez F, Prieto R., Celdrán S., Roda JM. Blood brain barrier: development of a structure which supports the functional heterogeneity of the central nervous system. *Rev Neurol* 2004;38(6):565-81.
- Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA. Videos in clinical medicine. Lumbar puncture. *N Engl J Med* 2006;355(13):e12.
- Administration of Chemotherapeutic Drugs. BC Cancer 2014 [citado 13-06-2016]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/13EF6DF8-9F77-4B50-842A-0D3765B73103/736577/C252ChemotherapeuticAgentsAdministrationOf.pdf>
- Raúl Borrego Domínguez. Sedoanalgesia para procedimientos en una UCIP. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos [citado 11-06-2016]. Disponible en: <file:///C:/Users/Raquel/Downloads/procedimientos%20en%20ucip.pdf>

8. BCCA Protocol Summary for Solid Tumours using Intrathecal Methotrexate and/or Thiopeta and/or Cytarabine. BC Cancer 2015 [citado 11-06-2016]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/42271735-B80E-435B-9F01-E11FB1320EF2/14239/MOIT_1Jul05.pdf
9. Gil LG, Clemente BS, Oliveras AM, Cabanas Poy MJ, Hidalgo AE. Dosage of drugs for cerebrospinal administration. *Farm Hosp* 2005;29(3):185-90.
10. Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;142-6.
11. Lin WY, Liu HC, Yeh TC, Wang LY, Liang DC. Triple intrathecal therapy without cranial irradiation for central nervous system preventive therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(3):523-7.
12. Liu HC, Yeh TC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, et al. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1825-9.
13. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: 2008.
14. Blaney SM, Poplack DG, Godwin K, McCully CL, Murphy R, Balis FM. Effect of body position on ventricular CSF methotrexate concentration following intralumbar administration. *J Clin Oncol* 1995;13(1):177-9.
15. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, mczyk-Cioch M, Czyz A, Lech-Maranda E, PiatkowskaJakubas B, et al. Prophylaxis and therapy of central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(6):356-61.
16. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Lezciano-Rodas M, Mira-Berenguer F, Waez M. Lumbar puncture: its indications, contraindications, complications and technique. *Rev Neurol* 2007;45(7):433-6.
17. Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, Bzdil J, Gutin PH. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000;47(1):49-54.
18. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975 Jul 24;293(4):161-6.
19. Cradock JC, Kleinman LM, Rahman A. Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate. *Am J Hosp Pharm* 1978;35(4):402-6.
20. Vila Jato JL. *Tecnología Farmacéutica*. Madrid: Ed. Síntesis; 2001.
21. Geiser CF, Bishop Y, Jaffe N, Furman L, Traggis D, Frei E. Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission. *Blood* 1975;45(2):189-95.
22. Golightly LK, Smolinske SS, Bennett mL, Sutherland EW, III, Rummack BH. Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (Part I). *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3(2):128-65.
23. Hetherington NJ, Dooley MJ. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. *Med J Aust* 2000;173(3):141-3.
24. Franklin JL, Finlay J. Leukemias and lymphomas: treatment and prophylaxis of the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8(4):335-45.
25. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108(4):1165-73.
26. Shapiro WR, Johanson CE, Boogerd W. Treatment modalities for leptomeningeal metastases. *Semin Oncol* 2009;36(4 Suppl 2):S46-S54.
27. Sullivan MP, Moon TE, Trueworthy R, Vietti TJ, Humphrey GB, Komp D. Combination intrathecal therapy for meningeal leukemia: two versus three drugs. *Blood* 1977;50(3):471-9.
28. Phuphanich S, Maria B, Braeckman R, Chamberlain M. A pharmacokinetic study of intra-CSF administered encapsulated cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis in patients with leukemia, lymphoma, or solid tumors as part of a phase III study. *J Neurooncol* 2007;81(2):201-8.
29. Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1350-6.
30. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2010;11(9):871-9.
31. Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, Level C, Lukens J, Niebrugge DJ, et al. Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol* 1983;1(5):317-25.
32. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(12):608-12.
33. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101(12):2788-801.
34. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86(6):2091-7.
35. Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1712-22.
36. Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994;44(8):1463-9.
37. Kiewe P, Fischer L, Martus P, Thiel E, Korfel A. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: diagnosis, treatment, and survival in a large monocenter cohort. *Neuro Oncol* 2010;12(4):409-17.
38. Omura GA, Moffitt S, Vogler WR, Salter MM. Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 1980;55(2):199-204.
39. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 2006;20(6):319-32.
40. Garcia-Puig M, Fons-Estupina MC, Rives-Sola S, Berruero-Moreno R, Cruz-Martinez O, Campistol J. Neurotoxicity due to methotrexate in paediatric patients. Description of the clinical symptoms and neuroimaging findings. *Rev Neurol* 2012;54(12):712-8.
41. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(9):949-59.
42. Zimm S, Collins JM, Miser J, Chatterji D, Poplack DG. Cytosine arabinoside cerebrospinal fluid kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35(6):826-30.
43. Camiener GW, Smith CG. Studies of the enzymatic deamination of cytosine arabinoside. I. Enzyme distribution and species specificity. *Biochem Pharmacol* 1965;14(10):1405-16.
44. Slevin mL, Pfall EM, Aherne GW, Johnston A, Lister TA. The pharmacokinetics of cytosine arabinoside in the plasma and cerebrospinal

- nal fluid during conventional and high-dose therapy. *Med Pediatr Oncol* 1982;10 Suppl 1:157-68.
45. Esteva FJ, Soh LT, Holmes FA, Plunkett W, Meyers CA, Forman AD, et al. Phase II trial and pharmacokinetic evaluation of cytosine arabinoside for leptomeningeal metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46(5):382-6.
 46. Fulton DS, Levin VA, Gutin PH, Edwards MS, Seager mL, Stewart J, et al. Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumors and systemic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;8(3):285-91.
 47. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(1):1-31.
 48. Saito T, Asai O, Dobashi N, Yano S, Osawa H, Takei Y, et al. Peripheral neuropathy caused by high-dose cytosine arabinoside treatment in a patient with acute myeloid leukemia. *J Infect Chemother*. 2006;12(3):148.
 49. Dunton SF, Nitschke R, Spruce WE, Bodensteiner J, Krous HF. Progressive ascending paralysis following administration of intrathecal and intravenous cytosine arabinoside. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1986;57(6):1083-8.
 50. Ficha técnica Depocyt. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015 [citado 14-06- 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf
 51. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res*. 1999;5(11):3394-402.
 52. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, et al. Randomized trial of a slow- release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3110-6.
 53. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109(8):3214-8.
 54. Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack DG. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol* 1987 ;5(2):202-7.
 55. Muriel FS, Svarch E, Pavlovsky S, Eppinger-Helft M, Braier J, Vergara B, et al. Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial radiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1983;62(2):241-50.
 56. Gomez-Almaguer D, Gonzalez-Llano O, Montemayor J, Jaime-Perez JC, Galindo C. Dexamethasone in the treatment of meningeal leukemia. *Am J Hematol* 1995;49(4):353-4.
 57. Sary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174-84.
 58. Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort-Cammel FG, Veerman AJ, Weening RS, van Wering ER, et al. BFM- oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002;16(6): 1099-111.
 59. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JAL-SG-ALL93 study. *Leukemia*. 2002;16(7):1259-66.
 60. Annino L, Vegna mL, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99(3):863-71.
 61. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4075-86.
 62. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009;27(6):911-8.
 63. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, ET AL. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85(8):2025.
 64. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106(12):3760.
 65. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-41.
 66. Ortega JJ, Ribera JM, Oriol A, Bastida P, González ME, Calvo C, et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective randomized PETHEMA ALL-89 TRIAL. *Haematologica*. 2001;86(6):586-95.
 67. Protocolo Asistencial para el Tratamiento de LLA-B madura y el Linfoma de Burkitt (LB) en Pacientes Adultos. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2013 [citado 15-06-2016]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/BURKIMAB/BURKIMAB-13.pdf>
 68. Protocolo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Ph⁻ negativo en pacientes de edad avanzada (>55 años). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2013 [citado 15-06-2016]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/PROTOCOLO-LAL-07-OLD-V-5-7-13.pdf>
 69. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf* 2000;22(2):111-22.
 70. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of singleagent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987;5(10):1655-62.
 71. Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007;18(1):23-8.
 72. Chamberlain MC, Johnston SK, Van HA, Glantz MJ. Recurrent lymphomatous meningitis treated with intra-CSF rituximab and liposomal ara-C. *J Neurooncol* 2009;91(3):271-7.
 73. Stemmler HJ, Mengele K, Schmitt M, Harbeck N, Laessig D, Herrmann KA, et al. Intrathecal trastuzumab (Herceptin) and methotrexate for meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a case report. *Anticancer Drugs*. 2008;19(8):832-6.
 74. Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernandez-Abellan P, Deben G, Alonso N, et al. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin (Barc)* 2008;131(11):401-5.
 75. Badell I, Muñoz A, Estella J, Fernandez-Delgado R, Javier G, Verdeguez A, et al. Long-term results of two consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia performed by the Spanish Cooperative Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SHOP) from 1989 to 1998. *Clin Transl Oncol* 2008;10(2):117-24.

76. Sancho JM, Morgades M, Alonso N, Deben G, Fernandez de SA, Vazquez L, et al. Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin (Barc)* 2008;131(12):441-6.
77. Nagpal S, Recht L. Treatment and prophylaxis of hematologic malignancy in the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(4):400-12.
78. Vagace JM, Caceres-Marzal C, Gonzalez de MS, Gervasini G. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(2):274-86.
79. Ruggiero A, Conter V, Milani M, Biagi E, Lazzareschi I, Sparano P, et al. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. *Paediatr Drugs* 2001;3(4):237-46.
80. Tomizawa D, Tabuchi K, Kinoshita A, Hanada R, Kigasawa H, Tsukimoto I, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia: long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Aug;49(2):127-32.
81. Protocolo LAL SEHOP/PETHEMA 2013. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2014 [citado 11-06-2016]. Disponible en: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/noticias/LAL_SEHOP_PETHEMA_2013.pdf
82. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, Sarrà J, González-Campos J, et al. Treatment of High-Risk Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Adults According to Early Cytologic Response and Minimal Residual Disease After Consolidation Assessed by Flow Cytometry: Final Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial. *J Clin Oncol* 2014 May 20;32(15):1595-604.
83. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds), McGraw Hill, NY. p.1587.
84. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Díaz-Carrasco MS, Fernández-Varón E, Valderrey-Pulido M, Cárceles-Rodríguez C. Stability of four standardized preparations of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract*. 2015 Aug 12. pii: 1078155215600905.
85. Zhang Y. Physical and chemical stability of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone in Elliot's B solution. *Hosp Pharm* 1996;31(8).
86. Trissel L.A., King K.M., Zhang Y., Wood A.M. Physical and chemical stability of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone in Elliot's B solution for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract* 2002;8(1):27-32.
87. Cheung YW, Vishnuvajjala BR, Flora KP. Stability of cytarabine, methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1984;41(9):1802-6.
88. D'Hondt M, Vangheluwe E, Van DS, Boonen J, Bauters T, Pelfrene B, et al. Stability of extemporaneously prepared cytarabine, methotrexate sodium, and methylprednisolone sodium succinate. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(3):232-40.
89. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 12-11-2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
90. Usarralde-Pérez A, Toro-Chico P, Pérez-Encinas M. Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles. *Farm Hosp* 2016;40(4):260-271.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell IVJ,
- Tobaruela Soto M. Criterios Beers versus STOPP. Posibles implicaciones de
- la adaptación española de los criterios de Beers.
- Farm Hosp. 2017;41(1):130-131.



Criterios Beers *versus* STOPP. Posibles implicaciones de la adaptación española de los criterios de Beers

Beers versus STOPP criteria and the possible implications of the Beers criteria's Spanish adaptation

Sr Director:

En primer lugar felicitar a Nicieza-García y colaboradores por su artículo "Beers *versus* STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients"¹. En este trabajo comparan la utilización de los dos criterios explícitos de prescripción inadecuada en pacientes ancianos con mayor difusión y uso. Los resultados obtenidos muestran una mayor detección de prescripción inadecuada de los criterios STOPP frente a los Beers. Cabe señalar que las diferencias entre el mercado farmacéutico estadounidense, procedencia de los Beers, y el europeo

Dado que los resultados de los criterios de Beers independientes de enfermedad publicados por Nicieza-García y colaboradores son detallados, se pueden indicar los principios activos presentes en la adaptación pero no tenidos en cuenta por no aparecer en la publicación original de los criterios de Beers³. Por ejemplo, en el caso de las benzodiazepinas, no se recoge ninguno de los principios activos indicados en la adaptación (Tabla 1). El caso se repite en los antiarrítmicos, en los que la adaptación añade la hidroquinidina, o en el caso de los AINE, en los que se añaden los principios activos presentes en la Tabla 1. Esta circunstancia se reproduce en otros criterios independientes de enfermedad, así como en algunos de los criterios dependientes de enfermedad.

Pese al elevado número de principios activos aportados en la adaptación², se podría alegar que algunos de ellos, como la hidroquinidina, presentan baja frecuencia de uso y será difícil detectarlos como prescripción inadecuada; sin embargo, las benzodiazepinas, como el bromazepam, o los AINE, como el metamizol, sí son frecuentes en nuestro entorno.

En resumen, el trabajo de Nicieza-García y colaboradores compara los criterios de Beers y los STOPP en una misma muestra de pacientes polimedicados. Su estudio mues-

Tabla 1. Ejemplos de criterios y principios activos detectados por Nicieza-García y cols. junto a los principios activos añadidos en la adaptación

| Criterio | Principio activo detectado. Nicieza-García y cols. | Principio activo añadido. Adaptación |
|----------------------------------|--|--|
| Benzodiazepinas | Lorazepam, Alprazolam, Clorazepato, Diazepam, Alprazolam + Clorazepato, Alprazolam + Flurazepam, Clorazepato + Lorazepam | Clotiazepam, Lormetazepam, Bentazepam, Brotizolam, Loprazolam, Medazepam, Pinazepam, Flunitrazepam, Halazepam, Bromazepam, Ketazolam |
| Antiarrítmicos Clase Ia, Ic, III | Amiodarona, Dronedarona | Hidroquinidina |
| AINE no COX selectivos | Ibuprofeno, Diclofenaco, Meloxicam, Naproxeno, Diclofenaco + Ibuprofeno, Diclofenaco + Naproxeno, Ibuprofeno + Naproxeno | Dexibuprofeno, Dexketoprofen, Piketoprofeno, Aceclofenaco, Ác. Niflúmico, Morniflumato, Lornoxicam, Tenoxicam, Metamizol, Propifenazona, Clonixino, Fenilbutazona, Isonixina |

AINE = Anti-Inflamatorio No Esteroideo.

COX = Enzima Ciclo-Oxigenasa.

puede influir en la capacidad de uso de ciertos criterios. Además, en el periodo entre la aceptación y la publicación del trabajo de Nicieza-García y colaboradores se ha publicado "La adaptación española de los criterios de Beers"², basada en su actualización del año 2012, por ello se remite esta carta.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

tra la frecuente prescripción potencialmente inadecuada y la utilidad de estos criterios de prescripción. Además, los resultados detallados por principio activo y criterio de prescripción dan pie a suponer un aumento en la detección de prescripción potencialmente inadecuada mediante el uso de la Adaptación Española de los Criterios de Beers²; con ello el balance entre la detección por criterios de Beers frente a los STOPP podría cambiar sustancialmente.

Referencias

1. Nicieza-García, M. L., Salgueiro-Vázquez, M. E., Jimeno-Demuth, F. J. & Manso, G. Criterios de Beers versus STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad. *Farm. Hosp.* 2016 **40**, 150–164.
2. Pastor Cano, J., Aranda García, A., Gascón Cánovas, J. J., Rausell Rausell, V. J. & Tobaruela Soto, M. Adaptación española de los criterios Beers. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2015 **38**, 375–385.
3. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012 **60**, 616–31.

Pastor Cano Josep¹, Aranda García Ana¹,
Gascón Cánovas Juan José², Rausell Rausell Víctor José¹ y
Tobaruela Soto Mariana³

¹Servicio de Gestión Farmacéutica, Dirección General Asistencia Sanitaria, Servicio Murciano de Salud. ²Departamento de Salud Pública Facultad de Medicina, Universidad de Murcia. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Morales Meseguer (Facultativo Responsable R.P.M. San Basilio).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.pastor@carm.es
(Josep Pastor Cano).

Recibido el 2 de julio de 2016; aceptado el 25 de septiembre de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10568

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Pi Sala N, Figueras Suriol A, Ramió Montero E. Cidofovir intralesional en
- infección por el virus del papiloma humano en espacios interdigitales.
- Farm Hosp. 2017;41(1):132-133.



Cidofovir intralesional en infección por el virus del papiloma humano en espacios interdigitales

Intralesional cidofovir in human papillomavirus infection in interdigital spaces

Introducción

El cidofovir es un análogo citidínico que suprime la replicación viral mediante la inhibición selectiva de la síntesis del ADN¹. El fármaco es activo frente a todos los herpesvirus (incluidos virus herpes simple [VHS-1, VHS-2], citomegalovirus [CMV], virus Epstein-Barr y herpes virus humano [VHH-6, VHH-7, VHH-8], adenovirus, polioma-virus, virus del papiloma humano [VPH], poxvirus y parapoxvirus²).

Se puede administrar por vía tópica y endovenosa (ev). La administración sistémica requiere la hospitalización del paciente y puede causar efectos adversos graves, especialmente nefrotoxicidad. Por el contrario, la administración tópica es más sencilla y mejor tolerada³.

En nuestro país, este fármaco no se encuentra comercializado y solo puede conseguirse como medicamento extranjero. Además, su única indicación aprobada en ficha técnica es para el tratamiento de la retinitis causada por CMV en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA)¹.

A continuación describimos el caso de un paciente con infección por VPH en espacios interdigitales en tratamiento con cidofovir intralesional.

Descripción del caso

Varón de 50 años VIH positivo que en octubre de 2005 fue diagnosticado por el Servicio de Dermatología de verrugas vulgares plantares recalcitrantes en ambos pies que evolucionaron a carcinoma escamoso. También se le observaron lesiones cutáneas malignas en región anal y perianal, y en labio inferior.

El tratamiento de elección es la cirugía, pero se desestimó debido a su carácter mutilante y a la extensión de las lesiones. La malignidad y el difícil control y manejo de estas obligó a recurrir a terapias farmacológicas poco convencionales por vía tópica, así como por vía

sistémica. Se aplicó tratamiento tópico con imiquimod 5% en repetidas ocasiones, podofilotoxina 0,15% tópica, ingenol mebutato y bleopunción durante 16 meses. También recibió tratamiento sistémico con cimetidina 800 mg/24 h vía oral y varias sesiones de cidofovir ev, 5 mg/kg, asociado a probenecid para reducir el riesgo de nefrotoxicidad. Este último obtuvo muy buenos resultados, pero empeoró la función renal a pesar de las precauciones, de manera que finalmente se decidió iniciar cidofovir intralesional de forma mensual. Actualmente, el paciente lleva diez meses con este tratamiento y le está resultando efectivo, sin presentar ningún efecto adverso.

Comentario

La indicación de cidofovir intralesional para el tratamiento de la infección por VPH no está contemplada en ficha técnica pero su uso está basado en pequeños estudios y casos reportados en la bibliografía reciente⁴. La evidencia científica que sustenta su utilización es variable en cuanto a dosis y concentraciones. En nuestro caso se decidió administrar el fármaco a una concentración de 15mg/ml de acuerdo con el estudio presentado por Broganelli P *et al.*²⁻⁵.

La preparación de jeringas de cidofovir intralesional se realizó en el Servicio de Farmacia mediante técnica aséptica en campana de flujo laminar vertical. Se utilizó la especialidad farmacéutica disponible en la aplicación de solicitud de medicamentos en situaciones especiales (cidofovir 375 mg/5 ml) por no disponer de materia prima. Para su preparación se utilizaron 20 ml de suero fisiológico al 0,9% al que se le añadieron los 5 ml del vial de cidofovir, obteniéndose una concentración final de 15 mg/ml (375 mg/25 ml). Se acondicionaron 2 ml de la solución en 2 jeringas de 5 ml a petición del médico prescriptor, ya que las lesiones que presentaba el paciente estaban repartidas en dos zonas distintas.

En conclusión, el uso de cidofovir intralesional para tratar las verrugas vulgares plantares recalcitrantes es



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

una opción terapéutica efectiva, bien tolerada y sin los efectos adversos sistémicos subyacentes, que puede ser preparada en los Servicios de Farmacia.

Referencias

1. Aplicación de medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cidofovir injection. Mylan Institucional LLC. [Acceso en Agosto 2016]. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse>
2. Broganelli P, Chiaretta A, Fragnelli B, Bernengo MG. Intralesional cidofovir for the treatment of multiple and recalcitrant cutaneous viral warts. *Dermatol Ther.* 2012 Sep- Oct;25(5):468-71.
3. Snoeck R. Papillomavirus and treatment. *Antiviral Res* 2006; 71: 181–191.
4. Blouin MM, Cloutier R, Noël R. Intralesional Cidofovir in the treatment of cutaneous warts in a renal transplant patient. *J Cutan Med Surg.* 2012 Nov-Dec;16(6):462-4.
5. Moore E, Kovarik C. Intralesional cidofovir for the treatment of a plantar wart. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):e23-4.

PALABRAS CLAVE

Cidofovir; VPH; Intralesional

Núria Pi Sala, Anna Figueras Suriol y Elvira Ramió Montero

Farmacéutica adjunta, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: npi@hscor.com

(Núria Pi Sala).

Recibido el 15 de septiembre de 2016; aceptado el 18 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10645



DOI:10.7399/fh.2017.41.1.10706

Revisores de originales publicados en 2016

El Comité de Redacción de Farmacia Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2016 han colaborado de manera desinteresada a la hora de realizar la revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

| Nombre | Apellidos | Centro de trabajo |
|----------------------------|--------------------|---|
| M. ^a José | Agustín Ferrández | Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza - Servicio de Farmacia |
| Azucena | Aldaz Pastor | Clínica Universidad de Navarra - Farmacia |
| José María | Alonso Herreros | Hospital General Universitario Los Arcos Mar Menor (Murcia) - Farmacia |
| Hector | Alonso Ramos | Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín |
| Miriam | Álvarez Payero | Xerencia de Xestión Integrada de Vigo |
| Irene | Aquerreta González | Clínica Universidad de Navarra. Pamplona - Farmacia |
| Silvia | Artacho Criado | Hospital Nuestra Sra. de Valme - Farmacia |
| María Dolores | Aumente Rubio | Hospital Universitario Reina Sofía - Servicio de Farmacia |
| Juan-José | Ávila | Hcu Virgen de La Arrixaca. Murcia - Servicio de Farmacia |
| Gemma | Baldominos Hupa | Hospital Príncipe de Asturias - Farmacia |
| Teresa | Bermejo Vicedo | Hospital Ramón y Cajal. Madrid |
| Beatriz | Bernárdez Ferran | Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela |
| Yolanda | Borrego Izquierdo | Gerencia de Atención Primaria de Cantabria |
| Patricia | Bravo José | Residencia para Personas Mayores Dependientes de Burriana. 12530 Burriana (Castellón) |
| María Josep | Cabañas Poy | Servicio de Farmacia, Hospital Vall D'Hebrón |
| Beatriz | Calderón Hernanz | Hospital Son Llatzer - Farmacia |
| Betsabe | Cáliz Hernández | Servicio Madrileño de Salud |
| Francisco Javier | Carrera Hueso | Hospital Dr. Moliner |
| Mónica | Cholvi Llovell | - |
| Sara | Cobo Sacristán | Hospital Universitario Bellvitge |
| David | Conde Estévez | Parc de Salut Mar. Barcelona |
| Natalia | Creus Baró | Hospital Clinic - Farmacia |
| María del Carmen | Dávila Pousa | Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra |
| Ana | De Lorenzo Pinto | - |
| Francisco J. | De Abajo Iglesias | Agencia Española Del Medicamento - División de Farmacovigilancia y Farmacovigilancia. Subdirecció |
| Olga | Delgado Sánchez | Hospital Son Espases. Palma de Mallorca |
| Eva | Delgado Silveira | Hospital Universitario Ramón y Cajal |
| M. ^a Sacramento | Díaz Carrasco | Virgen de La Arrixaca |
| Goretti | Durán Piñeiro | Complejo Hospitalario Universitario de Santiago - Servicio de Farmacia |
| Vicente | Escudero Vilaplana | Hospital General Universitario Gregorio Marañón |
| Begoña | Feal Cortizas | Complejo Hospitalario Universitario A Coruña - Servicio de Farmacia |
| Elia María | Fernández Villalba | Centro Sociosanitario La Cañada |
| M. ^a Dolores | Fraga Fuentes | Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real |

Revisores de originales publicados en 2016

| Nombre | Apellidos | Centro de trabajo |
|----------------|-------------------------------|---|
| Montserrat | García García | Unidad Farmacovigilancia Capv. Galdakao-Usansolo Ospitalea. Galdakao |
| Marta | García Palomo | Hospital Virgen de La Salud |
| Milagros | García Peláez | Hospital Parc Tauli. Sabadell |
| Beatriz | Garrido Corro | Hospital Virgen de La Arrixaca |
| M.ª Ángeles | Gil Lemus | Hospital de Cruces - Farmacia |
| Álvaro | Giménez Manzorro | Hospital Gregorio Marañón. Madrid |
| María Teresa | Gómez de Travededo Calvo | Hospital Del Sas de Jerez - Farmacia |
| Leonor | Gómez Sayago | - |
| Sonia | Gonzalez Costas | - |
| Victor Pablo | González Muñiz | - |
| Eva | González-Haba | Hospital General Universitario Gregorio Marañón |
| Teresa | Gramage Caro | Hospital Ramón y Cajal - Servicio de Farmacia |
| Francisco José | Hidalgo Correas | Hospital Severo Ochoa - Farmacia |
| Olatz | Ibarra Barrueta | Hospital de Galdakao. Galdakao |
| M.ª Luisa | Iglesias Lepine | Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Tauli |
| Patricia | Iglesias Neiro | - |
| Aitziber | Illaro Uranga | Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander |
| Rocío | Jiménez Galán | - |
| Juan Carlos | Juárez | Hospital Vall d'Hebron - Farmacia |
| Alicia | Lázaro López | Hospital Universitario de Guadalajara |
| Unax | Lertxundi Etxebarria | Hospital Psiquiátrico de Álava. Red de Salud de Álava. Osakidetza |
| Garbiñe | Lizeaga | Hospital Universitario Donostia |
| Eduardo | López Briz | Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia |
| M.ª Carmen | López Cabezas | Hospital Clinic I Provincial. Barcelona |
| Luis | López Fernández | Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital General Universitario Gregorio Marañón |
| Elena | López Montero | Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela - Servicio de Farmacia |
| María Ángeles | López-Montenegro Soria | Hospital Lluís Alcanyís Xàtiva - Pharmacy |
| Irene | Mangues Bafalluy | Hospital Arnau de Vilanova. Lérida |
| José Antonio | Marcos Rodríguez | Hospital Universitario Virgen de La Macarena. Sevilla |
| Luis | Margusino Framiñan | Complejo Hospitalario Universitario A Coruña |
| Juan Francisco | Márquez Peiró | Hospital Perpetuo Socorro |
| Ana María | Martín de Rosales | - |
| Cecilia | Martínez Fernández-Llamazares | Hospital Gregorio Marañón. Madrid |
| José Manuel | Martínez Sesmero | Hospital Virgen de La Salud. Toledo |
| Virginia | Martínez-Callejo | Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander |
| Alba | Martos Rosa | - |
| Patricio | Mas Serrano | Hospital de Alicante - Farmacia |
| Javier | Mateu de Antonio | Hospital del Mar - Farmacia |
| M.ª Belén | Matilla Fernández | Complejo Asistencial Universitario de León |
| Javier | Merino Alonso | Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Sta. Cruz de Tenerife |
| Emilio | Molina Cuadrado | Hospital Torrecárdenas |
| Teresa | Molina García | Hospital Universitario de Getafe |
| Emilio | Monte Boquet | Hospital La Fe - Farmacia |
| M.ª Estela | Moreno Martínez | Hosp- Sta. Creu I Sant Pau - Servei de Farmàcia |
| Ramón | Morillo Verdugo | Hospital de Valme |
| Ana | Moya Gil | Hospital Univ. Dr. Peset |

Revisores de originales publicados en 2016

| Nombre | Apellidos | Centro de trabajo |
|-------------------------|--------------------------|---|
| Herminia | Navarro Aznárez | Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza |
| Andrés | Navarro Ruiz | Hospital General Universitario de Elche - Farmacia |
| Jordi | Nicolás Pico | Cap de Servei Farmàcia Hospital Universitari Mútua Terrassa |
| Rosario | Olivera Fernández | Estructura Organizativa de Gestión Integrada. Pontevedra |
| Ana | Ortega Eslava | Clínica Universidad de Navarra - Farmacia |
| Luis | Ortega Valín | Hospital de León - Farmacia |
| Juan José | Ortiz de Urbina González | Complejo Asistencial Universitario de León |
| M. ^a José | Otero López | Hospital Universitario Salamanca. Salamanca |
| Adolfo | Paradela Carreiro | - |
| Covadonga | Pérez Menéndez-Conde | Hospital Ramón y Cajal - Servicio de Farmacia |
| Juan Carlos | Pérez Pons | Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Hospital de Lliria - Servicio Farmacia. Departamento de Salud Arnau de Vilanova-Lliria |
| Ana | Pérez Plasencia | Hospital Univ. Josep Trueta - Farmacia |
| Sagrario | Pernía López | Hospital Universitario Gregorio Marañón |
| Guadalupe | Piñeiro Corrales | Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas. |
| Antonia | Planas-Font | Fundació Althaia |
| Begoña | Porta Oltra | Hospital Universitario Dr. Peset - Farmacia |
| Judith | Rius-Perera | Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida |
| Belén | Rodríguez Marrodán | Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda |
| Marcela Noemí | Rousseau R | Hospital de Pediatría Juan P Garrahan |
| M. ^a Dolores | Ruiz | Universidad de Granada |
| Marina | Sánchez Cuervo | Hospital Universitario Ramón y Cajal |
| Javier | Sánchez-Rubio Ferrández | - |
| Alejandro | Santiago Pérez | Hospital Clínico San Carlos. Madrid |
| Joan Antón | Schoenenberger Arnaiz | Hospital Universitari Arnau de Vilanova - Servei de Farmàcia |
| Dolors | Soy Muner | Hospital Clinic Barcelona - Farmàcia |
| Pilar | Tejada González | Hospital Central de La Cruz Roja - Servicio de Farmacia |
| María Teresa | Torrecilla Junyent | Hospital Clínico Universitario de Valencia - Farmacia |
| Elena | Urbieta Sanz | Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia |
| Manuel | Vélez Díaz-Pallarés | Hospital Ramón y Cajal - Servicio de Farmacia |
| José Manuel | Ventura Cerdá | Hospital Dr. Peset |
| M. ^a Nieves | Vila Clérigues | Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia. |
| Joan | Vinent Genestar | Hospital San Joan de Deu |

INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2016

| | |
|---|-------|
| N.º trabajos recibidos: | 99 |
| N.º trabajos aceptados: | 74 |
| N.º medio de revisores por artículo: | 2,39 |
| Tiempo medio de recepción a revisión (días): | 16,70 |
| Tiempo medio en realizarse revisiones (días): | 82,18 |
| Tiempo medio aceptación/publicación (días): | 45,92 |