sefh
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ISSN-L:1130-6343

Volumen 41. Número 4. Julio-agosto 2017

Farmacia HOSPITALARIA

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

457 **Avanzando hacia el JCR**
Teresa Bermejo Vicedo

Originales

458 **Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución**
Encarnación Blanco-Reina, Azucena Muñoz-García, Manuel Jesús Cárdenas-Aranzana, Ricardo Ocaña-Riola, José Ramón del Prado-Llergo

470 **Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C**
María de las Aguas Robustillo Cortés, Carmen Victoria Almeida González, Ramón Morillo Verdugo

479 **Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico**
Jesús Ruiz-Ramos, Juan Frasquet, José Luis Poveda-Andrés, Eva Romá, Miguel Salavert-Lleti, Álvaro Castellanos, Paula Ramírez

488 **Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid**
Belén Ortiz-Martín, Silvia Peña-Cabia

497 **Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario**
Isabel Quintana Vargas, Ana Moreno Miralles, Mónica Tomás Madrid, Marta Monleón Ruiz, Antonio Montero Bau, Juan Francisco Peris Martí

508 **Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos**
María Teresa Aznar-Saliente, Laura Roca-Aznar, Amparo Talens-Bolós, Paola Herraiz-Robles, Manuel Bonete-Sánchez, Laia Pons-Martínez, Borja Marcos-Ribes

518 **Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+**
María de las Aguas Robustillo Cortés, Ramón Morillo Verdugo, Esther María Barreiro Fernández, Ascensión Pavón Plata, Patricia Monje Agudo

Originales breves

527 **Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria**
Emma M García-Iranzo, Francisco J Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses-Chirivella, Ana García-Monsalve, Ana Cristina Murcia-López, Andrés Navarro-Ruiz

533 **Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria**
Eva Negro Vega, Ana María Álvarez Díaz, María Queralt Gorgas-Torner, Carmen Encinas Barrios, Amelia de la Rubia Nieto, the TECNO Work Group of the SEFH

Revisiones

543 **Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?**
Alfonso J. Cruz-Jentoft

Artículo especial

550 **Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH**
Juan Carlos García de Paredes Esteban, Emilio Jesús Alegre del Rey, Rocío Asensi Díez

Casos clínicos

559 **Reacción paradójica psoriaforme por infliximab**
Lorena De Agustín Sierra, Laura Corregidor Luna, Esther Legaria Gaztambide, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz, Beatriz Santos Mena, Benito García Díaz

561 **Hepatitis tóxica por linagliptina**
Emma Bartolomé-García, Sira Sanz-Márquez, Montserrat Pérez-Encinas

563 **Asistolia tras la administración de regadenosón en un estudio de imagen de perfusión miocárdica**
Daniel Briegas Morera, Susana Martín Clavo, María José Estepa Alonso, Juan Francisco Rangel Mayoral

565 **Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)**
Héctor Cristóbal Gutiérrez, Virginia Martínez Callejo, Ana María García de la Paz, David Gómez Gómez, María Ochagavía Sufrategui, Marta Valero Domínguez, M.ª de las Mercedes Colorado Araujo, Elena Vejo Puente

Cartas al director

567 **Deprescripción, ¿de qué estamos hablando?**
Marta Gutiérrez-Valencia, Nicolás Martínez-Velilla

569 **Calcifilaxis no urémica mediada por acenocumarol**
Francisco Ignacio Torres-Bondia, Federico Javier Parada-Saavedra, Josep Manel Fernández-Armenteros, Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz

571 **¿Podemos hablar de la existencia de "productos sanitarios peligrosos"?**
Rubén Achau Muñoz, Marisa Gaspar Carreño, Ana Ponce Sillas, Juan Francisco Márquez Peiró, Juan José Agún González, José Cristóbal Santos Sánchez

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.F.H.

Directora

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

Subdirectora

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

Responsable Área Publicaciones de la S.E.F.H.

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: CINHAL, 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, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), 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

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

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

sefh
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. Mª Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares
D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Canarias
D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria
Dña. María Ochagavia 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 Urbieta 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. Mª 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
Jefa Servicio de Farmacia
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora
Dra. María Queralt Gorgas-Torner,
Corporación Sanitaria Parc Tauli. Sabadell
España
mgorgas@tauli.cat

Comité editorial

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

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

Olga Delgado Sánchez
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca
España
olga.delgado@ssib.es

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

Francisco Javier Blanco García
Hospital Universitario. A Coruña
España
fblagar@sergas.es

Gerardo Cajaraville
Fundación Onkologikoa.
San Sebastián
España
gcajaraville@onkologikoa.org

Ángel Carracedo Álvarez
Fundación Pública Gallega
de Medicina Genómica.
Galicia
España
angel.carracedo@usc.es

William W. Churchill
Brigham Health.
Boston. Massachusetts
Estados Unidos
wchurchill@partners.org

Pilar Garrido López
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
pilargarridol@gmail.com

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

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Galdakao. Bizkaia
España
olatzibarra@gmail.com

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

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

Comité científico

Mattehew C. Grissinger
Institute for Safe Medication Practice.
Horsham
Estados Unidos
mgrissinger@ismp.org

Juan Carlos Izpisua Belmonte
Salk Institute for Biological Studies.
La Jolla. California
Estados Unidos
belmonte@salk.edu

M. Antonia Mangues Bafalluy
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmangues@santpau.es

Santiago Moreno Guillén
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
smguillen@salud.madrid.org

Mirko Petrovic
Ghent University. Gent
Bélgica
mirko.petrovic@ugent.be

M.ª Estela Moreno Martínez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmorenoma@santpau.cat

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

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

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

Marcela Rousseau
Asociación Argentina de
Farmacéuticos de Hospital.
Argentina
rousseau.marcela@gmail.com

Jesús Rodríguez Baño
Unidad Intercentros Enfermedades
Infecciosas, Mico y Medicina Preventiva
Hospitales Virgen de la Macarena
y Virgen del Rocío. Sevilla
España
jesusrb@us.es

María Sanjurjo Sáez
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid
España
maria.sanjurjo@salud.madrid.org

Anthony Sinclair
Birmingham Children's Hospital.
Birmingham
Inglaterra
anthony.Sinclair@bch.nhs.uk

Derek Stewart
Robert Gordon University. Aberdeen
Escocia
d.stewart@rgu.ac.uk

Paul Szumita
Brigham and Women's Hospital.
Boston. Massachusetts
Estados Unidos
pszumita@bwh.harvard.edu

INFORMACIÓN PARA AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA

NUEVAS NORMAS DE PUBLICACIÓN MAYO 2017

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español y en inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa. Los artículos originales, originales breves y las revisiones recibidos en español serán traducidos al inglés y se publicarán en ambas lenguas.

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 la no aceptación 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. Deben respetarse los principios éticos referentes a la autoría de trabajos y conflicto de intereses.

Todos los manuscritos serán evaluados por el comité editorial de la Revista y se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares» por revisores expertos designados por los editores. El comité editorial remitirá a los autores el informe anónimo de los revisores. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los autores deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente, si procede, se realizará una segunda evaluación del trabajo antes de emitir la decisión final sobre aceptación o no del manuscrito. En caso de que el trabajo sea publicable, se confirmará la aceptación del mismo. 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. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los autores.

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 autores 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. 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, http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del Comité editorial o previa solicitud de los autores interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el Director de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional 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 lectores una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de las mismas características 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 acerca de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria.

Artículos especiales. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los autores. Pueden ser documentos de consenso, documentos elaborados por los grupos de trabajo de la SEFH o conjuntamente con otras sociedades científicas, guías clínicas, etc. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede serán enviados a revisores externos.

Casos clínicos. Trabajos 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. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al director. Se recogerán en esta sección:

- 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. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará al autor del mismo para que ejerza su derecho a réplica, si lo considera oportuno.
- 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.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	*Resumen*	*Texto máximo*	*Tablas y figuras máximo*	*Referencias máximo*	*Número de autores máximo*
Editoriales	---	1.500 palabras		15	2
Originales	Estructurado 250 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 150 palabras	1.500 palabras	2	15	4
Revisión	Estructurado 250 palabras	5.500 palabras	6	100	4
Especiales	250 palabras	5.500 palabras	6	30	6
Casos clínicos	---	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	---	600 palabras	1	5	4

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 letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, 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. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separaran de las unidades mediante una coma y los millares se indicaran mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales 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 por 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 medicamentos 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://dare.ubvu.vu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas 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 las siguientes guías:

- Guía STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) para la publicación de estudios observacionales (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/
- 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.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

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, tanto las sugeridas por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Constará de la siguiente información:

- Título del trabajo en español e inglés. Debe 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.
- Autores y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondientes. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los autores. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.
- Los autores deben de definir su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.
- Autor responsable del manuscrito y dirección
- Autor para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.
- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).
- Carta de presentación: Dirigida al Director de Farmacia Hospitalaria, con la firma y DNI de todos los autores, en la que solicite la valoración del trabajo para su publicación en Farmacia Hospitalaria.
- La carta de presentación debe indicar:
  - El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.
  - Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo
  - La declaración explicita de 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 cuando el trabajo haya sido aceptado para publicación. Las autorizaciones se solicitaran tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material.
  - Que se han tenido en cuenta las instrucciones para autores y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.
  - 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, 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 Director 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 autor 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, para no incurrir en fraude científico.

  En aquellos trabajos de consenso, multicéntricos, en los que hayan participado un número de autores superior al límite establecido en la revista, se podrá considerar la autoría colectiva. En este caso, se incluirá el nombre de los seis primeros autores, seguido del nombre que represente al Grupo o Proyecto. Los seis primeros autores aparecerán publicados en la cabecera del artículo, el resto se relacionaran como anexo, indicando su contribución de autoría.

  Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en el apartado "Cesión de derechos" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío del trabajo, la declaración de que han leído y aprobado el manuscrito y que se cumplen los requisitos para la autoría. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc
- *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:* Se expresaran a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). 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 interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los autores, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. El Director podrá requerir a los autores 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 y se cumplimentará en el apartado "Financiación y conflicto de intereses" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/
- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen a los autores o la procedencia del trabajo.

- *Resumen:* En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés, con la única excepción de las editoriales, casos clínicos y las cartas al director, que en el caso de que lo incluyan, este también deberá ser en español e inglés (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) describir los mismos objetivos y resultados esenciales del artículo; 3) no incluir materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no utilizar abreviaturas.
- *Palabras clave:* Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director que pueden o no llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.
- Las palabras clave 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 qué aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los lectores 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 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.

  Añadir un segundo párrafo (también de 100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.
- *Introducción:* Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar al lector en el estado actual del tema estudiado, 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 o su justificación.
- *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, intervenciones realizadas, 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.
  - Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes que finalizaron el estudio.

  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.

  Debe mencionarse la autorización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica si procede. Además, se deben especificar de forma breve las normas éticas seguidas por los investigadores, al margen de la información que se facilite en el apartado "Responsabilidades éticas" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc
- *Resultados:* Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentaran de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. 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. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de p). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. 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. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:
  - Los hallazgos más relevantes.
  - La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
  - El significado y la aplicación práctica de los resultados.
  - La opinión sobre el tema de los propios autores.
  - Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
  - Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
  - Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, estas deben derivarse exclusivamente del estudio.

  En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura.

  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. 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.
- *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. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos ya que se publicaran siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

  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 independiente de las tablas.
- *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. Se procurará el empleo de referencias recientes, además de aquellas consideradas relevantes en el tema abordado. 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 electrónico 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. Incluir el DOI siempre que se disponga de él.

  Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la US National Library of Medicine, página Web de consulta https://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.

A continuación, pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

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, Urbieta 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. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Marti-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. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

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, Piñeiro-Corrales G, Crespo-Diaz 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 y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Barcelona; 2014.

8. Documentos legales:

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

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

9. Material electrónico

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

- Rentero L, Iniesta C, Urbieta 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, Urbieta 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, Genua 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/

OBLIGACIONES DEL AUTOR

Responsabilidades éticas

Todos los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en http://www.icmje.org/ y en Farmacia Hospitalaria) y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos (disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual) http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités éticos de investigación clínica (CEIC) 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/).

El autor es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo, como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. 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 éstas 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

Obtención de permisos

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Vd. en la revista Farm Hosp. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Vd. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista Farm Hosp en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web http:// www.sefh.es con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar con Vd.

Farmacia
HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Sumario

Volumen 41. Número 4.
Julio-Agosto 2017

Editorial

457 Avanzando hacia el JCR
Teresa Bermejo Vicedo

Originales

458 Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución
Encarnación Blanco-Reina, Azucena Muñoz-García, Manuel Jesús Cárdenas-Aranzana, Ricardo Ocaña-Riola, José Ramón del Prado-Llergo

470 Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C
María de las Aguas Robustillo Cortés, Carmen Victoria Almeida González, Ramón Morillo Verdugo

479 Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico
Jesús Ruiz-Ramos, Juan Frasquet, José Luis Poveda-Andrés, Eva Romá, Miguel Salavert-Lleti, Álvaro Castellanos, Paula Ramírez

488 Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid
Belén Ortiz-Martín, Silvia Peña-Cabia

497 Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario
Isabel Quintana Vargas, Ana Moreno Miralles, Mónica Tomás Madrid, Marta Monleón Ruiz, Antonio Montero Bau, Juan Francisco Peris Martí

508 Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos
María Teresa Aznar-Saliente, Laura Roca-Aznar, Amparo Talens-Bolós, Paola Herraiz-Robles, Manuel Bonete-Sánchez, Laia Pons-Martínez, Borja Marcos-Ribes

518 Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+
María de las Aguas Robustillo Cortés, Ramón Morillo Verdugo, Esther María Barreiro Fernández, Ascensión Pavón Plata, Patricia Monje Agudo

Originales breves

527 Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria
Emma M García-Iranzo, Francisco J Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses-Chirivella, Ana García-Monsalve, Ana Cristina Murcia-López, Andrés Navarro-Ruiz

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Sumario *(cont.)*

Volumen 41. Número 4.
Julio-Agosto 2017

533 Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria
Eva Negro Vega, Ana María Álvarez Díaz, María Queralt Gorgas-Torner, Carmen Encinas Barrios, Amelia de la Rubia Nieto, the TECNO Work Group of the SEFH

Revisiones

543 Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?
Alfonso J. Cruz-Jentoft

Artículo especial

550 Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH
Juan Carlos García de Paredes Esteban, Emilio Jesús Alegre del Rey, Rocío Asensi Díez

Casos clínicos

559 Reacción paradójica psoriaforme por infliximab
Lorena De Agustín Sierra, Laura Corregidor Luna, Esther Legaria Gaztambide, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz, Beatriz Santos Mena, Benito García Díaz

561 Hepatitis tóxica por linagliptina
Emma Bartolomé-García, Sira Sanz-Márquez, Montserrat Pérez-Encinas

563 Asistolia tras la administración de regadenosón en un estudio de imagen de perfusión miocárdica
Daniel Briegas Morera, Susana Martín Clavo, María José Estepa Alonso, Juan Francisco Rangel Mayoral

565 Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)
Héctor Cristóbal Gutiérrez, Virginia Martínez Callejo, Ana María García de la Paz, David Gómez Gómez, María Ochagavía Sufrategui, Marta Valero Domínguez, M.ª de las Mercedes Colorado Araujo, Elena Vejo Puente

Cartas al director

567 Deprescripción, ¿de qué estamos hablando?
Marta Gutiérrez-Valencia, Nicolás Martínez-Velilla

569 Calcifilaxis no urémica mediada por acenocumarol
Francisco Ignacio Torres-Bondia, Federico Javier Parada-Saavedra, Josep Manel Fernández-Armenteros, Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz

571 ¿Podemos hablar de la existencia de "productos sanitarios peligrosos"?
Rubén Achau Muñoz, Marisa Gaspar Carreño, Ana Ponce Sillas, Juan Francisco Márquez Peiró, Juan José Agún González, José Cristóbal Santos Sánchez

Farmacia
HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Contents

Volume 41. Number 4.
July-August 2017

Editorial

457 Moving forward to JCR
Teresa Bermejo Vicedo

Originals

458 Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution
Encarnación Blanco-Reina, Azucena Muñoz-García, Manuel Jesús Cárdenas-Aranzana, Ricardo Ocaña-Riola, José Ramón del Prado-Llergo

470 Relationship between pharmacotherapy complexity and patient satisfaction with treatment for hepatitis C
María de las Aguas Robustillo Cortés, Carmen Victoria Almeida González, Ramón Morillo Verdugo

479 Impact of an antimicrobial stewardship program on critical haematological patients
Jesús Ruiz-Ramos, Juan Frasquet, José Luis Poveda-Andrés, Eva Romá, Miguel Salavert-Lleti, Álvaro Castellanos, Paula Ramírez

488 Degree of technological implementation in intravenous chemotherapy management in hospitals of the Autonomous Community of Madrid
Belén Ortiz-Martín, Silvia Peña-Cabia

497 Interdisciplinary approach to the management of medical supplies in the nursing home setting
Isabel Quintana Vargas, Ana Moreno Miralles, Mónica Tomás Madrid, Marta Monleón Ruiz, Antonio Montero Bau, Juan Francisco Peris Martí

508 Quality of the record of drug-related problems in a database for voluntary adverse event reporting
María Teresa Aznar-Saliente, Laura Roca-Aznar, Amparo Talens-Bolós, Paola Herraiz-Robles, Manuel Bonete-Sánchez, Laia Pons-Martínez, Borja Marcos-Ribes

518 Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients
María de las Aguas Robustillo Cortés, Ramón Morillo Verdugo, Esther María Barreiro Fernández, Ascensión Pavón Plata, Patricia Monje Agudo

Briefs original

527 Pharmacokinetic monitoring of chronic treatment with digoxin from Primary Health Care
Emma M García-Iranzo, Francisco J Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses-Chirivella, Ana García-Monsalve, Ana Cristina Murcia-López, Andrés Navarro-Ruiz

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Contents *(cont.)*

Volume 41. Number 4.
July-August 2017

533 Quality indicators for technologies applied to the hospital pharmacy
Eva Negro Vega, Ana María Álvarez Díaz, María Queralt Gorgas-Torner,, Carmen Encinas Barrios, Amelia de la Rubia Nieto, the TECNO Work Group of the SEFH

Reviews

543 Sarcopenia: what should a pharmacist know?
Alfonso J. Cruz-Jentoft

Special article

550 Docetaxel in hormone-sensitive advanced prostate cancer; GENESIS-SEFH evaluation report[a]
Juan Carlos García de Paredes Esteban, Emilio Jesús Alegre del Rey, Rocío Asensi Díez

Clinical cases

559 Psoriasiform paradojic reaction associated with infliximab infusion
Lorena De Agustín Sierra, Laura Corregidor Luna, Esther Legaria Gaztambide, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz, Beatriz Santos Mena, Benito García Díaz

561 Linagliptin-induced liver toxicity
Emma Bartolomé-García, Sira Sanz-Márquez, Montserrat Pérez-Encinas

563 Asystole after regadenoson administration to perform a myocardial perfusion imaging test
Daniel Briegas Morera, Susana Martín Clavo, María José Estepa Alonso, Juan Francisco Rangel Mayoral

565 Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract sweets
Héctor Cristóbal Gutiérrez, Virginia Martínez Callejo, Ana María García de la Paz, David Gómez Gómez, María Ochagavía Sufrategui, Marta Valero Domínguez, M.ª de las Mercedes Colorado Araujo, Elena Vejo Puente

Letters to the editor

567 Deprescription, what are we talking about?
Marta Gutiérrez-Valencia, Nicolás Martínez-Velilla

569 Non-uremic calciphylaxis due to acenocoumarol
Francisco Ignacio Torres-Bondia, Federico Javier Parada-Saavedra, Josep Manel Fernández-Armenteros, Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz

571 Can we talk about the existence of "hazardous medical devices"?
Rubén Achau Muñoz, Marisa Gaspar Carreño, Ana Ponce Sillas, Juan Francisco Márquez Peiró, Juan José Agún González, José Cristóbal Santos Sánchez

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo/How to cite this article:
Bermejo Vicedo T. Avanzando hacia el JCR.
Farm Hosp. 2017;41(4):457.

EDITORIAL

Avanzando hacia el JCR

Moving forward to JCR

Teresa Bermejo Vicedo

Directora Farmacia Hospitalaria.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
teresa.bermejo@salud.madrid.org
(Teresa Bermejo Vicedo)

Recibido el 26 de abril de 2017;
aceptado el 26 de abril de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10809

Me dirijo a vosotros para actualizaros la información que desde el pasado mes de octubre tenéis de la revista.

Es el momento de difundir el excelente trabajo realizado en los últimos cuatro meses por su comité editorial, que tengo el orgullo y la suerte de liderar.

Desde enero de 2017, hemos trabajado duro para editar las nuevas normas de publicación, y consensuar un proceso editorial que nos permita acortar los tiempos sobre la decisión editorial y la publicación de los trabajos enviados por los autores. Así mismo, hemos trabajado en homogenizar los criterios de revisión de los artículos, definiendo una lista de comprobación para nuestros revisores.

Toda esta información está disponible en la web de la SEFH, donde además hemos habilitado un *link* para que podáis acceder a la plataforma de envío de artículos.

La revisión científica de calidad no es sencilla. Por ello, hemos realizado dos cursos de actualización para nuestros revisores habituales. La encuesta de satisfacción realizada nos ha permitido objetivar la alta calidad y buena acogida que dichos cursos han tenido, lo que nos ha animado a programar una nueva edición para comienzos de junio.

Quiero dar las gracias a nuestros revisores. Su trabajo, buen hacer y corresponsabilidad nos ha permitido mejorar los tiempos del proceso editorial. En este momento, el tiempo medio de revisión de los artículos es de 15 días, habiéndose reducido sensiblemente el número de revisiones necesarias para la aceptación de los manuscritos. Es nuestro deseo que el tiempo total del proceso desde su recepción a su aceptación para publicación, previa su traducción al inglés, si lo requiere, no supere los 80 días.

Desde finales de marzo, Farm Hosp está incluida en la colección de revistas REDIB, estando ya recogidos en la misma todos los números desde el año 2006 al 2016. Con ello mejoramos nuestra visibilidad para nuestros lectores ibero-latinoamericanos.

Por tanto, en el momento actual Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- Bases de datos de evaluación: Scopus y Scimago Journal and Country Rank (SJR). Índice H: 18, cuartil 3 (Medicine, miscellaneous/Pharmacology).
- Bases de datos bibliográficas: CINHAL, 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, DOAJ.
- Colecciones de revistas: Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO), REDIB.

Los artículos originales, las revisiones y los originales breves se publican en español e inglés.

En el periodo de enero a marzo de 2017 hemos aumentado un 46% las citas de Farm Hosp en PubMed. Este dato, junto con la publicación bilingüe, es uno de los criterios de calidad imprescindible para alcanzar nuestro objetivo JCR (Journal Citation Reports [JCR]; ISI Web of Knowledge, Thomson Reuters), lo que nos hace sentirnos muy optimistas a la hora de pensar que estamos en el camino adecuado.

En la plataforma de envío de artículos y seguimiento de todo el proceso editorial, hemos incluido tutoriales para autores, revisores y editores, de forma que se facilite cualquier tramitación. Los autores podrán consultar el estado de su artículo en todo momento para seguir el proceso editorial.

Igualmente, estamos haciendo grandes esfuerzos para que la plataforma funcione adecuadamente, evitando molestias innecesarias para los autores y revisores.

Con los datos del primer cuatrimestre de 2017, podemos estimar que aumentará el número de artículos recibidos. Quiero agradecer a nuestros autores su confianza, y animar a otros para que nos envíen sus manuscritos.

A través de nuestro twitter @farm_hosp, os daremos a conocer los artículos publicados, información sobre nuestra revista, entrevistas, etc.

Nuestra revista está dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria y a todos los interesados en la terapia farmacológica. Buscamos que los artículos publicados ayuden en el quehacer diario, compartiendo el conocimiento científico resultado de la práctica asistencial diaria, de calidad, segura y eficiente en el contexto de los medicamentos.

Con la ayuda de nuestros revisores, autores y lectores, el comité editorial espera que 2017 sea un año exitoso para Farm Hosp. Los datos demuestran que vamos por el buen camino, que solo será posible mantener y mejorar con vuestras aportaciones científicas.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, del Prado-Llergo JR. Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. Farm Hosp. 2017;41(4):458-469.

Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, del Prado-Llergo JR. Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución. Farm Hosp. 2017;41(4):458-469.

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution

Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución

Encarnación Blanco-Reina[1], Azucena Muñoz-García[2], Manuel Jesús Cárdenas-Aranzana[3], Ricardo Ocaña-Riola[4], José Ramón del Prado-Llergo[3]

[1]Pharmacology Department, Universidad de Málaga, IBIMA (Institute of Biomedical Research in Málaga), Málaga. [2]Medical Research Centre (CIMES), Málaga. [3]Hospital Pharmacy CMU (Clinical Management Unit), H. Reina Sofía, Córdoba. [4]Andalusian School of Public Health, Granada. Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
eblanco@uma.es
(Encarnación Blanco Reina)

Recibido el 9 de marzo de 2016;
aceptado el 20 de octubre de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562

Abstract

Objective: The objectives of the study were to describe the extent and profile of off-label prescriptions, to evaluate the level of evidence supporting these indications, to assess the research activity in these conditions, and to determine to what extent these were authorized as new indications five years after the application.

Methods: A cross-sectional study including all applications conducted in the *Hospital Universitario Reina Sofía* in Córdoba during 2010. Analysis: level of evidence according to the criteria by SIGN-NICE (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Health and Care Excellence) and CEBM (Centre for Evidence-based Medicine), registered clinical trials (source: ClinicalTrials.gov), and review of product specifications and monthly newsletters from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

Results: There were 190 applications for off-label prescription for 82 different indications. The most requested medications were: tacrolimus, mycophenolate, colistimethate and everolimus; the immunosuppressant group had the highest number of uses for non-approved indications. Out of the applications, 52.4% were based on some clinical trial, while the rest had a low level of evidence (observational studies and case reports). We have found on-going clinical trials for 67% of the indications, but new indications in their product specifications have only been authorized for nine drugs (bevacizumab, deferasirox, everolimus, lenalidomide, methotrexate, sildenafil, sorafenib, raltegravir and tenofovir).

Conclusions: We have detected a major volume of off-label prescription without good supporting evidence, which identifies these indications and medications as interesting research lines, but that require follow-up in terms of effectiveness and costs.

KEYWORDS

Off-label use; Product specifications; Drug utilization; Drug prescription; Evidence-based medicine.

Resumen

Objetivo: Los objetivos del estudio fueron describir la magnitud y el perfil de las prescripciones fuera de ficha técnica (off-label), evaluar el nivel de evidencia en el que se sustentan estas indicaciones, valorar la actividad investigadora en estas enfermedades y determinar en qué grado se autorizan como nuevas indicaciones transcurridos cinco años desde la solicitud.

Métodos: Estudio transversal que incluyó todas las solicitudes realizadas en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba durante 2010. Análisis: nivel de evidencia según criterios de SIGN-NICE (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Health and Care Excellence) y del CEBM (Centre for Evidence-based Medicine), ensayos clínicos registrados (fuente: ClinicalTrials.gov) y la revisión de fichas técnicas e informes mensuales de la Agencia Española del Medicamento.

Resultados: Hubo 190 solicitudes *off-label* para 82 indicaciones distintas. Los medicamentos más solicitados fueron tacrolimus, micofenolato, colistimetato y everolimus, constituyéndose el grupo de inmunosupresores como el de mayor número de usos en indicaciones no aprobadas. El 52,4% de las solicitudes estaban basadas en algún ensayo clínico, mientras que el resto tuvo un bajo nivel de evidencia (estudios observacionales y casos). Hemos encontrado ensayos clínicos en activo para el 67% de las indicaciones, pero solo nueve fármacos han visto autorizadas nuevas indicaciones en su ficha técnica (bevacizumab, deferasirox, everolimus, lenalidomida, metotrexato, sildenafilo, sorafenib, raltegravir y tenofovir).

Conclusiones: Se ha detectado un importante volumen de usos *off-label* en ausencia de buena evidencia, lo que identifica a estas indicaciones y medicamentos como líneas de investigación interesantes pero con necesidad de seguimiento de efectividad y costes.

PALABRAS CLAVE

Usos fuera de ficha técnica; Ficha técnica; Utilización de fármacos; Prescripción de fármacos; Medicina basada en la evidencia.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

The formal document of information about a medication is the Product Specifications, prepared by the pharmaceutical company that markets it, once evaluated and approved by the Healthcare Authorities. This document represents the basic information, targeted to healthcare professionals, about how to use the medication in an efficacious and safe way. The main support for this healthcare authorization is based on the assessment of data provided by clinical trials for one or more therapeutic indications; therefore, the use of drugs under the condition described in their product specifications has the guarantee of the scientific evaluation for their efficacy and safety. However, these cannot be guaranteed when the drug is prescribed differently from what appears in said document.

The use of medications for indications other than those included in their product specifications is not an infrequent practice, in the outpatient setting[1], and most of all in the hospital setting, particularly in areas such as Oncology[2] and Psychiatry[3]. These prescriptions are called "off-label" in international literature, and also include those conducted in population groups different from the ones in the product specifications, particularly in children[4,5]. There are various reasons that can justify these off-label uses: the existence of therapeutic gaps, the strong research conducted in certain areas and, on the other hand, the lack of interest by some companies about extending their treatment indications, particularly for old medications with low commercial margin.

This practice can offer benefits, but also risks; in fact, there are published studies showing a higher rate of adverse reactions when medications are used off-label[6-8]. Moreover, the use of medications in non-authorized indications is not always supported by a good level of evidence[1,9], and this makes it necessary to conduct a careful assessment of the benefit/risk balance of treatments.

Royal Decree 1015/2009[10] was the first law enforced about the availability of medications in special situations in Spain; for the first time, three situations were defined: *compassionate use of medications under research, the use of medications in situations other than those authorized, and access to medications not authorized in Spain*. This regulation clarified the previous situation of overlapping applications, and accelerated its management through planning specific procedures, and determining that the use of an authorized medication in different conditions to those authorized fell within the area of clinical practice; therefore, from the date of enforcement of this Royal Decree, no case-by-case authorization was required from the Spanish Agency of Medications and Medical Devices (AEMPS)[11]. Before said Royal Decree was published, the procedure for medications under research was similar to that for medications already authorized, and this generated confusion among healthcare professionals. It is important to remember that under this new legislation, the physician responsible must justify any off-label use in the clinical record, respect patient's autonomy by requesting their informed consent, and take into account any restrictions linked to the prescription and/or dispensing of the medication, as well as reporting any suspected adverse reactions[10].

Though in theory off-label uses are exceptional, these are very frequent in many hospitals, and it is also undeniable that new treatment strategies are being developed in certain medical areas much faster than changes occur in medication authorizations; that is why we decided to conduct this study with the objective of describing the extent and profile of off-label uses in a third-level hospital, to analyze the level of scientific evidence supporting said indications, to evaluate the research activity, and to determine the uses finally authorized as new indications at five years after the application.

Methods

A transversal study including all applications for off-label use presented during 2010 at the *Hospital Universitario Reina Sofía* in Córdoba. The data source was the registry for request of medications received at the Pharmacy Unit for conditions different to those authorized in the product specifications. The Hospital Pharmacy and Therapeutics Committee (PTC) processed and assessed the applications for off-label use. There was a list with those off-label uses previously assessed and approved; therefore, if an application was included in this list, it was authorized automatically. If the application was not included or was new, the requesting physician should provide bibliographic support for the justifying clinical report, and all this was assessed by a Sub-PTC, that sent their evaluation report to Management in order to approve the use or not; and finally, to the following regular PTC meeting for its final evaluation. In case of a favourable report, the indication was included in the positive list. At the beginning of the study period, this list included 208 uses. On the other hand, it was determined that the PTC could request, whenever they considered it relevant, to follow-up the clinical outcomes and/or adverse effects of any off-label use. All this procedure had been informed to the professionals through the hospital intranet, as well as the recommendations included in the RD 1015/2009.

The following data were collected for each application: clinical area, medication, year of authorization, pharmacological group and subgroup according to the ATC Classification (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), off-label indication or indications, level of evidence for each application, on-going clinical trials for the specific indication, and variations in product specifications after five years.

Evaluation of the Level of Evidence. A bibliographic search was conducted in the Pubmed database for each clinical indication. Subsequently, the evidence available was classified according to the criteria published by SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)[12], and also used by NICE (National Institute for Health and Care Excellence) for intervention studies. The levels of evidence of the CEBM (Centre for Evidence-based Medicine, Oxford)[13] were also used as the other criterion of reference. This evaluation of the evidence available was conducted at two time-points: the year of application (2010) and the year of study completion (2015), with the objective to assess any potential changes or improvements over time. Finally, in order to put into operation and sum up in a simpler way all these levels of evidence, these were grouped secondarily into two categories: good or acceptable level of evidence (at least one clinical trial) and low level of evidence (the rest of designs); these synthesis strategy was also used by other authors[1,14-15].

Existence of clinical trials. The International ClinicalTrials.gov Registry was consulted in order to find any on-going clinical trials about the use of the medication for the indication requested[16].

Variations in Product Specifications. In order to evaluate if the off-label uses were finally authorized, there has been a review during these 5 follow-up years of the product specifications[17] of the medications involved, as well as a periodical review of the Monthly Newsletter by the AEMPS[18].

Consistently with the study objectives, there was a descriptive analysis of all the variables collected. The project received a positive decision by the Ethics Committee.

Results

During 2010, there were 190 applications for off-label use of drugs, involving 44 medications and up to 82 different clinical indications.

The clinical unit with the highest number of applications was Pulmonology (32%), followed by Paediatrics (22%), Dermatology (10.5%) and Haematology (7.3%). The pharmacological group more requested for off-label use was L (antineoplastic agents and immunomodulators), not only in terms of number of drugs (n=28, 63%), but also and mostly in terms of the number of different indications (n=60, 73.2%) and applications (n=131, 69%). The rest of the ATC groups contributed to a lower number of applications and lower variety of medications (Table 1). The medication with the highest number of individual requests was tacrolimus, followed by mycophenolate, colistimethate and everolimus.

The majority of medications were relatively recent, and had received authorization after the year 2000 in 66% of cases (n=29).

The number of off-label indications for each drug ranged from one single condition (n=27, 61.3% of medications) up to ten different indications for the same medication, such as happened with mycophenolate (Table 2). On the other hand, there were also clinical conditions for which more than one off-label use was required (Table 3); however, this was only one in the majority of cases (64.6%).

Evaluation of the Level of Evidence

At the time of application, over half (n=43, 52.4%) of off-label uses were supported by at least one clinical trial, or what could be considered a good level of evidence (levels 1^{++}, 1^{+} and 1^{-}, according to the SIGN-NICE scale). However, the level of evidence was low in 47.6% of cases, and a

Table 1. Profile of drugs requested for off-label use (not included in their product specifications)

Therapeutic subgroup (No. of applications, %)	Drug (No. of applications)
L04-Immunosuppressants (87, 45.8%)	Tacrolimus (30), mycophenolate (27), sirolimus (8), adalimumab (5), ustekinumab (3), abatacept (2), basiliximab (2), etanercept (2), infliximab (2), lenalidomide (2), methotrexate (1), tocilizumab (2), anakinra (1)
L01-Antineoplastic agents (44, 23.1%)	Everolimus (15), rituximab (8), bevacizumab (5), topotecan (3), sorafenib (2), sunitinib (2), alemtuzumab (1), bortezomib (1), liposomal cytarabine (1), irinotecan-bevacizumab (1), nilotinib (1), pazopanib (1), pemetrexed (1), paclitaxel (1), temozolamide (1)
J01-Antibacterian agents for systemic use (18, 9.5%)	Colistimethate sodium (16), tobramycin (2)
C02-Antihypertensive agents (10, 5.2%)	Bosentan (10)
G03-Sex hormones and modulators of the genital system (10, 5.2 %)	Chorionic gonadotropin (10)
G04-Urological preparations (10, 5.2%)	Finasteride (6), sildenafil (4)
J05-Antivirals for systemic use (4, 2.1%)	Cidofovir (1), raltegravir (1), tenofovir (1), valganciclovir (1)
M05-Bone diseases (2, 1%)	Pamidronate (2)
A11-Vitamins (1, 0.5%)	Calcitriol (1)
C03-Diuretics (1, 0.5%)	Tolvaptan (1)
H01- Hypothalamic and Pituitary Hormones (1, 0.5%)	Somatropin (1)
M03- Muscle relaxants (1, 0.5%)	Botulinum toxin (1)
V03-Rest of therapeutic groups (1, 0.5%)	Deferasirox (1)

Table 2. Medications with more than one off-label indication

Different indications (No. of applications, %)	Medication requested
Two (9, 20.4%)	Colistimethate, etanercept, finasteride, infliximab, lenalidomide, pamidronate, sildenafil, sunitinib, tocilizumab
Three (3, 6.8%)	Bevacizumab, bosentan, sirolimus
Four (3, 6.8%)	Adalimumab, everolimus, tacrolimus
Six (1, 2.3%)	Rituximab
Ten (1, 2.3%)	Mycophenolate

Table 3. Clinical indications with applications for more than one different off-label use

Clinical Indication	Medications requested
Graft-against-host Disease	Basiliximab, etanercept, infliximab
Lung transplant	Everolimus, mycophenolate, tacrolimus
Hidradenitis	Etanercept, finasteride
Fontan Procedure (paediatric)	Bosentan, sildenafil
Nephrotic Syndrome (paediatric)	Tacrolimus, mycophenolate
Glioblastoma	Bevacizumab, bevacizumab-irinotecan
Atopic Dermatitis	Topotecan, ustekinumab
HIV Infection (paediatric)	Raltegravir, tenofovir
Pulmonary Hypertension (paediatric)	Bosentan, sildenafil
Systemic Erythematosus Lupus	Rituximab, tacrolimus
Bronchiectasis	Colistimethate, tobramycin (inhaled)
Juvenile Idiopathic Arthritis	Adalimumab, methotrexate

great part of the information available was only about cases and series of cases (Table 4). The most usual situation was for indications supported by low-quality clinical trials (for example, basiliximab in graft-against-host disease, or rituximab in Sjögren's Syndrome). A very representative example of studies published with very good methodological quality was those for methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. And on the other hand, with practically no previous information available, there were applications for nilotinib for acute lymphoid leukemia, and sirolimus for pulmonary arteriovenous fistula, both for paediatric patients; or topotecan and ustekinumab for refractory atopic dermatitis in adult patients.

After assessing the evidence 5 years after the application, two thirds of the off-label uses have not incorporated studies with better quality (n=56, 68.3%). However, 26 of these uses (31.7%) had an improvement in their level of evidence (Table 4); four indications stand out because they acquired level 1^{++} (such as everolimus for liver transplant, or rituximab for mantle cell lymphoma).

Table 4. Level of evidence of off-label uses at their time of request (2010) and changes (new levels achieved) after 5 years (2015)

Level of Evidence NICE[a] / CEBM[b]	Year of request (2010) Number, (Percentage)	Changes in 5 years Number, (Percentage)
1^{++} / 1a	3 (3.65%)	0 (0.0%)
1^{++} / 1b	3 (3.65%)	4 (4.87%)
1^{+}/ 1b	12 (14.63%)	6 (7.31%)
1^{-}/ 2b	25 (30.48%)	8 (9.75%)
2^{+}/ 2b	1 (1.21%)	0 (0.0%)
2^{-} / 2b	3 (3.65%)	3 (3.65%)
3 / 4	22 (26.83%)	5 (6.09%)
4 / 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)
None[d]	13 (15.85%)	Not applicable
No changes at 5 years	Not applicable	56 (68.3%)
Total	82	82

[a] SIGN-NICE levels of evidence for intervention studies: 1^{++}(high-quality meta-analysis, systematic reviews of randomized clinical trials –RCT-, or RCT with very low risk of bias); 1^{+} (the same as 1^{++} with low risk of bias); 1^{-}(the same as 1^{++} with high risk of bias); 2^{++}(systematic high-quality reviews of studies of cohorts or control-cases, or high-quality cohorts or control-cases, with very low risk of confusion, bias or hazard, and high likelihood of casual relationship); 2^{+} (studies of cohorts or control-cases well conducted, with low risk of confusion, bias or hazard, and a moderate likelihood of casual relationship; 2^{-} (cohorts or control-cases with high risk of bias); 3 (non-analytical studies; cases and series of cases); 4 (expert opinion).

[b] CEBM, Oxford: 1a (systematic review of RCT, with homogeneity; comparable results and in the same direction); 1b (individual RCT); 1c (efficacy demonstrated by clinical practice and not by experimentation); 2a (systematic review of cohort studies, with homogeneity); 2b (individual study of cohorts and low-quality RCT); 2c (research of health outcomes); 3a (systematic review of control-cases, with homogeneity; 3b (individual control-cases); 4 (series of cases and studies of low-quality cohorts and control-cases); 5 (opinion by experts).

[c] Number of applications that achieve at 5 years the specific level of evidence stated (starting from lower levels in 2010)

[d] No evidence found, including series of cases published in indexed journals.

Focusing on the most requested medications, tacrolimus and mycophenolate, very different levels of evidence were found according to the indication for which they were prescribed (Table 5). There was a very good level of evidence for tacrolimus when used for lung transplant, but this was not the case for its use in systemic lupus erythematosus (SLE). In the case of mycophenolate, there was high evidence for its use in lupus nephritis (1^{++}), and very low for interstitial pneumonitis in children.

Existence of Clinical Trials

For 33% of the indications, no study was found in the International ClinicalTrials.gov Registry; but registered and ongoing clinical trials have been found for the rest of off-label uses. There were usually from 2 to 4 studies, except for some exceptional cases where around 25-30 clinical trials have been detected. Some examples of the latter were the use of bevacizumab for ovarian cancer and glioblastoma, lenalidomide for myelodysplastic syndrome, or rituximab for mantle cell lymphoma.

Variations in Product Specifications

Eleven per cent (n=9 11%) of off-label uses have been authorized as new indications (Table 6), and this extension has been included in the product specifications. These nine indications presented a good level of evidence at the time of application for the requested indication, except for the cases of sildenafil and raltegravir, which reached this level subsequently.

Discussion

It is interesting to conduct research on the use of medications, particularly of some groups such as biologics, and even more when these are used in conditions or indications not appearing in their product specifications, and sometimes in a manner not well supported. On the other hand, through this type of studies we can learn about and get closer to innovative therapeutic approaches, arising from the need to offer some treatment to patients with diseases that have limited alternative options, and often low prevalence. To assess the level of scientific evidence for these uses, contributing with a follow-up of research activity, and to analyze the final inclusion or not of the new indication in the product specifications, represents an innovative approach.

In agreement with other authors, we consider that this type of studies can become a tool for clear identification of multiple and future research initiatives, essentially focused on those off-label uses with limited scientific support[19].

Regarding limitations, we think that the outcomes of this study might not be generalizable, mostly because this is a procedure with great variability, not only inherent to medical decisions, but also attributable to the differences existing between centres and their different level of complexity. However, we consider that these can represent a good reflection of what happens in the hospital setting. On the other hand, we have no data on efficacy, toxicity or costs, because these were not the main objectives of the study, and mostly because there was no clinical follow-up report at the cut-off year for the study. It seems complicated to conduct an optimal traceability of the outcomes of the use of off-label medications, and in most publications there is little or incomplete information. It would be desirable to have good information available on clinical follow-up, and to include this aspect in subsequent studies.

The volume of applications for off-label use during one year in this centre can be considered important and superior to that detected in other studies[9,15,20,21]. Even so, it is likely that figures were underestimated if some professionals were not aware of the off-label nature of some prescriptions and did not present the relevant application, maybe because this was already part of their usual clinical practice, or also because this period was still very close to the administrative changes enforced by the RD 1015/2009.

The high use of immunosuppressants is probably associated with the wide range of diseases with an autoimmune basis in common, leading to their request for different dermatological and ophthalmological indications, as well as for vasculitis, sarcoidosis or SLE, among others. In the case of lupus, different biologic drugs have been used off-label; however, none of them has demonstrated efficacy in good-quality clinical trials. This can be partly understood by the difficulty represented by the heterogeneous nature of its clinical presentation[22]. In our opinion, the reason to prescribe some of these medications in non-authorized indications can be associated with an assumed class effect, or by extension to indications associated in their physiological basis, or even for processes that have some symptoms in common. The medication with the highest number of applications was precisely the immunosuppressant tacrolimus, basically in terms of its use for preventing rejection in lung transplant, an indication for which the *Hospital Reina Sofía* is a centre of reference.

Table 5. Detailed levels of evidence for each indication of the two medications with the highest number of applications (tacrolimus and mycophenolate)

Medication – Indication	NICE / CEBM (2010)	NICE / CEBM (2015)
Tacrolimus – Systemic Lupus Erythematosus	3 /4	1⁻ / 2b
Tacrolimus – Membranous Nephropathy	1⁻ / 2b	n/c
Tacrolimus – Nephrotic Syndrome	1⁻ / 2b	1⁺ / 1b
Tacrolimus – Lung transplant	1⁺⁺ / 1b	n/c
Mycophenolate – Lupus Nephritis	1⁺⁺ / 1a	n/c
Mycophenolate – Interstitial Pneumonitis	3 / 4	2⁻ / 2b
Mycophenolate – Interstitial Pneumonitis (children)	- / -	- / -
Mycophenolate – Nephrotic Syndrome (children)	1⁻ / 2b	n/c
Mycophenolate – Lung transplant	1⁺ / 1b	n/c
Mycophenolate – Lung transplant (children)	3 / 4	n/c
Mycophenolate – Demyelinating Polyneuropathy	3 / 4	n/c
Mycophenolate – Glomerulonephritis ANCA+	1⁻ / 2b	n/c
Mycophenolate - Vasculitis	1⁻ / 2b	1⁺ / 1b
Mycophenolate – Vasculitis (children)	3 /4	n/c

n/c: no changes.
(-): no published data available.

Table 6. Off-label uses subsequently authorized as new indications

Medication	Extended indication (year)
Bevacizumab	Epithelial Ovarian Cancer (2011)
Deferasirox	Iron overload in >10-year-old children with thalassemia[a] (2012)
Everolimus[b]	Prophylaxis for rejection in liver transplant (2012)
Lenalidomide	Myelodysplastic Syndromes (2013)
Methotrexate	Juvenile Idiopathic Arthritis (2011)
Raltegravir	HIV Infection in children (2012)
Sildenafil	Pulmonary Artery Hypertension in paediatric patients (2011)
Sorafenib	Differentiated Thyroid Carcinoma (2014)
Tenofovir	HIV Infection in children (2012)

[a] Thalassemia syíndromes not transfusion-dependent.
[b] Regarding the presentation at not-high doses (everolimus 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 mg).

The off-label use of antineoplastic drugs can be understood if it is taken into account that Oncohaematology is one of the areas with higher therapeutic needs. There are published data estimating that the third part of oncological patients will receive at least one off-label antineoplastic treatment, and that 27% of these are prescribed for indications different to those approved[23].

This profile, with a special prominence by immunosuppressants and biologic therapy, is similar to the one in recent publications[20,21], but very different to the one found in the first studies conducted on off-label uses, where the therapeutic groups for cardiovascular and nervous systems (mostly gabapentin and amitriptyline) were the most associated with these prescriptions[1]; however, it should be taken into account that these initial studies were conducted with prescriptions by GPs in the community, and not by specialists within the hospital setting.

When drugs are compared individually and not by groups, it is evident that there is a very wide variability in this type of prescriptions. In fact, the most requested medications in our study were tacrolimus, mycophenolate, colistimethate and everolimus, while in a relevant study conducted in various centres, the most widely used drugs were rituximab, botulinum toxin, omalizumab and anakinra[9]. And there are more differences, because in some cases there is not even coincidence in the indications for the same medication; for example in the case of tacrolimus (requested for chronic urticaria in this Catalan study[9], and for lung transplant, SLE and membranous nephropathy in the *Reina Sofía*), or ustekinumab (for Crohn's Disease and refractory atopic dermatitis, respectively). There are more recent data from a wide series covering a 5-year period, where the most requested drugs were rituximab and bevacizumab[24].

In any case, it is important to point out that many of these drugs have been recently marketed, and they are sophisticated, expensive, and present a higher complexity of use. This requires a careful evaluation of the benefit/risk/cost balance, particularly for new biologics[25].

Regarding the scientific support for all these indications, there was a low level of evidence in almost half of the cases (47.6%), and these figures were not very different to those of similar studies (51.8%)[9]. It is true that there is no complete homogeneity at the time of classifying the levels of evidence into high and low; in our case, in agreement with other publications[1,14,15], it was simplified by defining as good or acceptable level of evidence any use that had at least one clinical trial at the time of application. According to a Canadian study conducted at Primary Care level, apparently those physicians with training oriented by evidence-based medicine are less likely to prescribe off-label[14]. But it is quite questionable that this outcome can be extrapolated to the hospital setting, where clinical scenarios and, most of all, therapeutic requirements are completely different.

It seemed to us that learning about the changes in evidence levels, and any potential improvements in the support for these indications over time, would be an indirect way to assess the scientific activity in these areas, which occurred in approximately the third part of off-label uses. At the same time,

looking for clinical trial set-up could also show some research dynamism, which was confirmed in 67% of uses, with the highest number of clinical trials registered in oncological diseases such as ovarian cancer, glioblastoma, mantle cell lymphoma, and melanoma.

Finally, the extension of the use as new indication only occurred in 11% of cases. This might seem a low proportion, but there is no other study that has explored this aspect in order to compare it. We could interpret the authorization of these variations in the product specifications as the finalization of a process where evidence has been summing up in order to confirm said use. In fact, there is a very good correlation between the indications approved and the high levels of evidence that these uses had at the time of application. However, there are off-label uses supported by good-quality studies that have not achieved an extended indication (for example, mycophenolate for lupus nephritis, tacrolimus for lung transplant, and botulinum toxin for achalasia). This fact could be associated with certain dissociation between the methodological quality of the studies and certain questionable or non-conclusive efficacy outcomes, but also with another series of factors, including the requirements by healthcare authorities in order to authorize the new indication, or the lack of interest by pharmaceutical companies to request it.

Given their frequency and importance, off-label uses are a major area of clinical practice, where the gaps in evidence should lead to a higher reflection about a series of signals like: recent drugs, new off-label uses, medications with major adverse reactions, and high-cost medications[26]. And their use should be guided using the principles and support of evidence-based medicine[27]. However, a series of advantages derived of these uses could be acknowledged, such as the innovative nature in clinical practice, the access to therapies with emerging evidence, and the likelihood to treat certain orphan diseases[28]. In this sense, according to the Declaration of Helsinki, the need to treat will prevail, and "the physician, with the informed consent by the patient, can be allowed to use non-confirmed interventions if, according to their judgment, these will offer some hope of saving the patient's life, restore their health, or alleviate their suffering"[29].

But, on the other hand, these uses will have obvious consequences in pharmacy policy and healthcare management, if we take into account the costs as well as the safety profile of those medications detected with the highest off-label use. Therefore, a good collaboration is required between healthcare administrations and centres, with the aim to guarantee their optimal use. Thus, different Autonomous Communities are establishing their own regulations[30], including matters such as the creation of Technical Committees for the evaluation of certain medications to be used in special situations, when these have a high healthcare or economic impact. At hospital level, Pharmacy and Therapeutics Committees are responsible for assessing the applications for medications in special situations. But it is a fact that there are differences between the committees in different centres, both in management as in the criteria to be applied for the evaluations, and this could lead to differences in the possibilities to access specific treatments. It is also apparent that the quality of evidence has not demonstrated being a decisive variable for the approval of use of these treatments; however, there seems to be a clear influence by patient age and pharmaceutical cost[24]. This can be understood if we incorporate to this scenario the existence of alternative treatments with a similar efficacy-safety profile but a lower cost. Therefore, this is a matter of conciliating the assessment of aspects such as the level of evidence for the suggested off-label use, cost, existence of valid alternative options, patient characteristics, and the severity or urgency of the process.

An important volume of off-label uses without good evidence has been detected, and this identifies these indications and medications as interesting lines of research, but requiring follow-up for effectiveness and costs. Special attention should be paid to the immunosuppressant group, not only due to the high number of applications presented, but also to the variety of indications for which these drugs are prescribed.

Funding

As part of a wider Research Project, this study has been granted public funding (Call for Research Projects by the Regional Ministry of Health, Andalusian Regional Government, PI-0497/2009).

Bibliography

1. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among Office-based Physicians. Arch Int Med. 2006;166:1021-6.
2. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. J Clin Oncol. 2006;24(19):3206-8.
3. Martin-Latry K, Ricard C, Verdoux H. A one-day survey of characteristics of off-label hospital prescription of psychotropic drugs. Pharmacopsychiatry. 2007;40(3):116-20.
4. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Drug prescriptions study in the outpatient setting: assessment of off-label uses in children. Aten Primaria. 2015;47(6):344-50.
5. Lass J, Käär R, Jögi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67: 1263-71.
6. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(3):545-53.
7. Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ. BIOBADASER 2.0 Study Group. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. Rheumatology (Oxford). 2011;50:85-92.
8. Melis M, Cupelli A, Sottosanti L, Buccellato E, Biagi C, Vaccheri A, *et al.* Off-label use of nicardipine as tocolytic and acute pulmonary oedema: a post-marketing analysis of adverse drug reaction reports in EudraVigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015. doi:10.1002/pds.3782. Epub 2015 Apr 2.
9. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, *et al.* Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(11):1385-93.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº 174, de 20 de Julio de 2009. Sec. I. P. 60904. Disponible en:http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf
11. Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. Med Clin (Barc). 2009;133(11):425-6.
12. SIGN Grading System 1999-2012. Levels of Evidence.SING's methodology.Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html
13. Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009) Levels of evidence. Disponible en:http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
14. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. Arch Intern Med. 2012;172(10):781-8.
15. Martín González A, Abajo Del Álamo C, Catalá Pindado MA, Godoy Díez M. Quality of off-label prescriptions in advanced oncologic diseases. Med Clin (Barc). 2015 Aug 21;145(4):178-9. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.020. Epub 2014 Nov 26.
16. U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/
17. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
18. Boletines Mensuales de la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm
19. Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation.Pharmacotherapy. 2008;28(12):1443-52.
20. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torelló-Iserte J, *et al.* Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. Rev Calid Asist. 2013;28(1):12-8.
21. Danés I, Alerany C, Ferrer A, Vallano A. Utilización hospitalaria de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas en la ficha técnica. Med Clin 2014;143(7):327-9.
22. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, Doria A.In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. BMC Med. 2014;12:30.
23. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, *et al.* Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(6):719-25.

24. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Alvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, del Rio García J. Off-label prescription of drugs at hospital. Farm Hosp. 2016;40(2):63-78.
25. Gillick MR.Controlling off-label medication use. Ann Intern Med. 2009;150(5):344-7.
26. Largent EA, Miller FG, Pearson SD.Going off-label without venturing off-course: evidence and ethical off-label prescribing. Arch Intern Med. 2009;169(19):1745-7.
27. Skledar SJ, Corman SL, Smitherman T.Addressing innovative off-label medication use at an academic medical center.Am J Health Syst Pharm. 2015;72(6):469-77.
28. Stafford RS.Regulating off-label drug use–rethinking the role of the FDA.N Engl J Med. 2008;358(14):1427-9.
29. Principios Eticos para las investigaciones médicas en seres humanos.Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.Adoptada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil. Octubre 2013.
30. Resolución SA 0081/15 de 13 de abril de 2015 sobre Instrumentos y procedimientos para una más adecuada, eficiente y homogénea selección y utilización de los medicamentos en el ámbito de la prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El documento oficial de información de un medicamento es su ficha técnica, elaborada por la compañía farmacéutica que lo comercializa, una vez ha sido evaluada y aprobada por las Autoridades Sanitarias. Este documento constituye la base de información, destinada a los profesionales de la salud, sobre cómo usar de forma eficaz y segura el medicamento. El principal sustento de esta autorización sanitaria se basa en la valoración de los datos aportados por los ensayos clínicos para una o varias indicaciones terapéuticas, por lo que el uso de fármacos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica cuenta con el aval de que su eficacia y seguridad han sido evaluados científicamente. Sin embargo, esto no puede garantizarse cuando se prescribe fuera de lo contemplado en dicho documento.

El uso de medicamentos en indicaciones diferentes a las reflejadas en la ficha técnica constituye una práctica no infrecuente, tanto a nivel ambulatorio[1], como sobre todo a nivel hospitalario, especialmente en áreas como oncología[2] y psiquiatría[3]. Estas prescripciones fuera de ficha técnica (FFT), denominadas off-label en la literatura internacional, incluyen también las realizadas en grupos poblacionales diferentes a los contemplados en la ficha técnica, como fundamentalmente son los niños[4,5]. Son varias las razones que pueden justificar estos usos off-label: la existencia de lagunas terapéuticas, la pujanza investigadora de determinadas áreas y, por otro lado, la falta de interés de algunas compañías en ampliar las indicaciones terapéuticas, sobre todo si se trata de medicamentos antiguos con escaso margen comercial.

Esta práctica puede entrañar beneficios, pero también riesgos; de hecho, se han publicado estudios que reflejan una mayor tasa de reacciones adversas cuando los medicamentos se usan off-label[6-8]. Además, no siempre el empleo de medicamentos en indicaciones no autorizadas se encuentra avalado por un buen nivel de evidencia[1,9], lo que obliga a una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo de los tratamientos.

Con la entrada en vigor del Real Decreto 1015/2009[10] por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, se delimitan por primera vez en España tres situaciones: el *uso compasivo de medicamentos en investigación*, el *uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas* y *el acceso a medicamentos no autorizados en España*. Con esta regulación se aclara la situación previa de solapamiento de solicitudes y se agiliza la gestión con una ordenación de los procedimientos específicos, estableciéndose que el empleo de un medicamento autorizado en condiciones diferentes de las autorizadas cae dentro de la esfera de la práctica clínica, sin necesitar a partir de este Real Decreto de ninguna autorización caso por caso por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)[11].

Previo a la publicación del citado Real Decreto se asimilaba el procedimiento para medicamentos en investigación y medicamentos ya autorizados, lo que generaba confusión en los profesionales sanitarios. Es importante recordar que con esta nueva legislación el médico responsable debe justificar en la historia clínica el uso FFT, respetar la autonomía del paciente solicitando el consentimiento informado y tener en cuenta las restricciones que estuviesen ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento, así como la notificación de sospechas de reacciones adversas[10].

Aunque teóricamente excepcionales, los usos off-label son frecuentes en muchos centros hospitalarios, y es también un hecho innegable que en determinadas áreas médicas se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas a un ritmo muy superior al de los cambios en la autorización de los medicamentos, por lo que nos propusimos el presente estudio con el objetivo de describir la magnitud y perfil de usos FFT en un hospital de tercer nivel, analizar el nivel de evidencia científica en el que se sustentan dichas indicaciones, valorar la actividad investigadora, y determinar los usos que finalmente se autorizan como nuevas indicaciones transcurridos cinco años desde la solicitud .

Métodos

Estudio transversal en el que se incluyeron todas las solicitudes de usos FFT realizadas durante el año 2010 en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. La fuente de datos fue el registro de solicitudes de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica recibidas en el servicio de Farmacia.

La tramitación y valoración de las solicitudes de los usos FFT se realizaba por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) del hospital. Existía un listado con los usos off-label ya previamente valorados y aprobados, de modo que si una solicitud estaba incluida en dicho listado, se autorizaba automáticamente. Si la solicitud no estaba incluida o era nueva, el médico solicitante debía acompañar el informe clínico justificativo con apoyo bibliográfico para ser todo ello evaluado por una SubCFT, que remitía el informe de evaluación a Dirección para aprobar o no el uso y, finalmente, a la siguiente reunión ordinaria de la CFT para su valoración definitiva. En caso de informe favorable, la indicación pasaba a engrosar el listado positivo. En el inicio del periodo de estudio el listado incluía 208 usos. Por otro lado, estaba establecido que la CFT podía requerir, cuando lo considerara oportuno, un seguimiento de los resultados clínicos y/o efectos adversos de usos FFT. Todo el procedimiento había sido difundido a los profesionales a través de la intranet del hospital junto con las recomendaciones indicadas en el RD 1015/2009.

Para cada solicitud se recogieron: área clínica, medicamento, año de autorización, grupo y subgrupo farmacológico según clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), indicación o indicaciones FFT, nivel de evidencia para cada solicitud, ensayos clínicos en marcha para la indicación concreta, y variaciones en las fichas técnicas transcurridos cinco años.

Valoración del Nivel de Evidencia. Para cada una de las indicaciones clínicas se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed. Posteriormente, la evidencia disponible fue clasificada en distintos niveles en función de los criterios publicados por SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)[12], utilizados también por el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) para estudios de intervención. Asimismo se aplicaron los niveles de evidencia del CEBM (Centre for Evidence-based Medicine, Oxford)[13], el otro criterio de referencia. Esta evaluación de la evidencia disponible se ha hecho en dos puntos cronológicos: año de la solicitud (2010) y año de finalización del estudio (2015), con el objetivo de valorar posibles cambios o mejoras a lo largo del tiempo. Finalmente, para operativizar y resumir de una forma más sencilla todos estos niveles de evidencia, secundariamente fueron agrupados en dos categorías: buen o aceptable nivel de evidencia (al menos un ensayo clínico) y bajo nivel de evidencia (resto de los diseños), estrategia de síntesis también empleada por otros autores[1,14-15].

Existencia de ensayos clínicos. Para conocer si había ensayos clínicos en marcha sobre el uso del medicamento en la indicación solicitada se consultó el registro internacional ClinicalTrials.gov[16].

Variaciones en ficha técnica. Para evaluar si los usos off-label finalmente eran autorizados se han venido consultando durante los 5 años de seguimiento las fichas técnicas[17] de los medicamentos implicados, además de revisar periódicamente el Boletín Mensual de la AEMPS[18].

De forma coherente con los objetivos del estudio, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. El proyecto contó con dictamen positivo del Comité Etico.

Resultados

Durante 2010 hubo un total de 190 solicitudes de usos de fármacos fuera de ficha técnica, que implicaron a un total de 44 medicamentos y hasta 82 indicaciones clínicas diferentes.

El servicio clínico que mayor número de peticiones realizó fue Neumología (32%), seguido de Pediatría (22%), Dermatología (10-5%) y Hematología (7,3%). El grupo farmacológico más solicitado como off-label fue el L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), no sólo en cuanto al número de fármacos (n=28, 63%), sino también y principalmente en cuanto al número de indicaciones distintas (n=60, 73,2%) y de solicitudes (n=131, 69%). El resto de los grupos ATC contribuyó con menor proporción de solicitudes y menor variedad de medicamentos (Tabla 1). El medicamento que individualmente tuvo mayor número de solicitudes fue tacrolimus, seguido de micofenolato, colistimetato y everolimus.

La mayor parte de los medicamentos eran relativamente recientes, habiendo obtenido la autorización de comercialización posteriormente al año 2000 en el 66% de los casos (n=29).

El número de indicaciones fuera de ficha técnica para cada fármaco pudo oscilar desde una única patología (n=27, 61,3% de los medicamentos) hasta diez indicaciones distintas para el mismo medicamento, como ocurrió con micofenolato (Tabla 2). Por otro lado, también hubo cuadros clínicos para los que se solicitó más de un uso off-label (Tabla 3), si bien en la mayor parte de los casos (64,6%) sólo fue uno.

Valoración del Nivel de Evidencia

En el momento de la solicitud, algo más de la mitad (n=43, 52,4%) de los usos off-label se apoyaba en al menos un ensayo clínico, o lo que podría considerarse un buen nivel de evidencia (niveles 1^{++}, 1^{+} y 1^{-}, según la escala SIGN-NICE). Sin embargo, en un 47,6% de los mismos el nivel de evidencia era bajo, y gran parte de la información disponible era únicamente sobre casos y series de casos (Tabla 4). La situación más común fue la de indicaciones sustentadas por ensayos clínicos de baja calidad (por ejemplo, basiliximab en enfermedad injerto contra huésped o rituximab en síndrome de Sjögren). Un ejemplo muy representativo de estudios publicados con muy buena calidad metodológica fueron los de metotrexato para la artritis idiopática juvenil. Y en el polo opuesto, con prácticamente ninguna información previa disponible, se encontraban solicitudes como nilotinib para leucemia linfoide aguda y sirolimus para fístula arteriovenosa pulmonar, ambos en pacientes pediátricos; o como topotecan y ustekinumab para dermatitis atópica refractaria en pacientes adultos

Revisada la evidencia 5 años después de la solicitud, las dos terceras partes de los usos off-label no han incorporado estudios de mejor calidad (n=56, 68,3%). No obstante, hubo 26 de estos usos (31,7%) que han mejorado su nivel de evidencia (Tabla 4), destacando cuatro indicaciones que pasaron a tener un nivel 1^{++} (como everolimus para trasplante hepático, o rituximab para linfoma de células del manto).

Centrándonos en los medicamentos más solicitados, tacrolimus y micofenolato, se encontraron niveles de evidencia muy diferentes según la indicación para la que se prescribieron (Tabla 5). Para tacrolimus hubo muy buen nivel de evidencia cuando se trataba de su empleo en trasplante pulmonar, pero no fue así para su uso en lupus eritematoso sistémico (LES). En el caso de micofenolato, fue elevada para su utilización en nefritis lúpica (1^{++}) y muy escasa o nula para neumonitis intersticial en niños.

Existencia de ensayos clínicos

En el 33% de las indicaciones no se encontró ningún estudio en el registro internacional ClinicalTrials.gov. En el resto de usos off-label se han encontrado ensayos clínicos registrados y en marcha. Habitualmente entre 2-4 estudios, salvo para algunos casos excepcionales en los que se han podido detectar alrededor de 25-30 ensayos clínicos; ejemplos de esto

Tabla 1. Perfil de fármacos solicitados en los usos off-label (fuera de ficha técnica)

Subgrupo terapéutico (nº de solicitudes, %)	Fármacos (nº de solicitudes)
L04-Agentes inmunosupresores (87, 45,8%)	Tacrolimus (30), micofenolato (27), sirolimus (8), adalimumab (5), ustekinumab (3), abatacept (2), basiliximab (2), etanercept (2), infliximab (2), lenalidomida (2), metotrexato (1), tocilizumab (2), anakinra (1)
L01-Agentes antineoplásicos (44, 23,1%)	Everolimus (15), rituximab (8), bevacizumab (5), topotecán (3), sorafenib (2), sunitinib (2), alemtuzumab (1), bortezomib (1), citarabina liposomal (1), irinotecán-bevacizumab (1), nilotinib (1), pazopanib (1), pemetrexed (1), paclitaxel (1), temozolamida (1)
J01-Antibacterianos para uso sistémico (18, 9,5%)	Colistimetato de sodio (16), tobramicina (2)
C02-Antihipertensivos (10, 5,2%)	Bosentan (10)
G03-Hr. Sexuales y moduladores genitales (10, 5,2 %)	Gonadotropina coriónica (10)
G04-Preparados urológicos (10, 5,2%)	Finasterida (6), sildenafilo (4)
J05-Antivirales de uso sistémico (4, 2,1%)	Cidofovir (1), raltegravir (1), tenofovir (1), valganciclovir (1)
M05-Enfermedades óseas (2, 1%)	Pamidronato (2)
A11-Vitaminas (1, 0,5%)	Calcitriol (1)
C03-Diuréticos (1, 0,5%)	Tolvaptán (1)
H01- Hr. hipotalámicas e hipofisarias (1, 0.5%)	Somatropina (1)
M03-Relajantes musculares (1, 0,5%)	Toxina botulínica (1)
V03-Resto de grupos terapéuticos (1, 0,5%)	Deferasirox (1)

Tabla 2. Medicamentos con más de una indicación off-label

Indicaciones distintas (nº solicitudes, %)	Medicamento solicitado
Dos (9, 20,4%)	Colistimetato, etanercept, finasterida, infliximab, lenalidomida, pamidronato, sildenafilo, sunitinib, tocilizumab
Tres (3, 6,8%)	Bevacizumab, bosentan, sirolimus
Cuatro (3, 6,8%)	Adalimumab, everolimus, tacrolimus
Seis (1, 2,3%)	Rituximab
Diez (1, 2,3%)	Micofenolato

Tabla 3. Indicaciones clínicas con solicitudes de más de un uso off-label diferente

Indicación clínica	Medicamentos solicitados
Enfermedad injerto contra huésped	Basiliximab, etanercept, infliximab
Trasplante de pulmón	Everolimus, micofenolato, tacrolimus
Hidrosadenitis	Etanercept, finasterida
Cirugía de Fontán (pediátrico)	Bosentan, sildenafilo
Síndrome Nefrótico (pediátrico)	Tacrolimus, micofenolato
Glioblastoma	Bevacizumab, bevacizumab-irinotecán
Dermatitis atópica	Topotecán, ustekinumab
Infección por VIH (pediátrico)	Raltegravir, tenofovir
Hipertensión pulmonar (pediátrico)	Bosentan, sildenafilo
Lupus eritematoso sistémico	Rituximab, tacrolimus
Bronquiectasias	Colistimetato, tobramicina (vía inhalada)
Artritis idiopática juvenil	Adalimumab, metotrexato

Tabla 4. Nivel de evidencia de los usos off-label en el momento de su solicitud (2010) y cambios (nuevos niveles alcanzados) tras 5 años (2015)

Nivel de Evidencia NICE[a] / CEBM[b]	Año de la solicitud (2010) N, (Porcentaje)	Cambios en 5 años Nc, (Porcentaje)
1^{++} / 1a	3 (3,65%)	0 (0,0%)
1^{++} / 1b	3 (3,65%)	4 (4,87%)
1^{+} / 1b	12 (14,63%)	6 (7,31%)
1^{-} / 2b	25 (30,48%)	8 (9,75%)
2^{+} / 2b	1 (1,21%)	0 (0,0%)
2^{-} / 2b	3 (3,65%)	3 (3,65%)
3 / 4	22 (26,83%)	5 (6,09%)
4 / 5	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ninguna[d]	13 (15,85%)	No aplica
Sin cambio en 5 años	No aplica	56 (68,3%)
Total	82	82

[a] SIGN-NICE niveles de evidencia para estudios de intervención: 1^{++} (metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados -ECA-, o ECA con muy bajo riesgo de sesgos); 1^{+} (igual que 1^{++} con bajo riesgo de sesgos); 1^{-} (igual que 1^{++} con alto riesgo de sesgos); 2^{++} (revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o cohortes o casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusion, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal); 2^{+} (estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusion, sesgos o azar y una moderada probabilidad de relación causal); 2^{-} (cohortes o casos-controles con alto riesgo de sesgo); 3 (estudios no analíticos: casos y series de casos); 4 (opinion de expertos)

[b] CEBM, Oxford: 1a (revisión sistemática de ECA, con homogeneidad: resultados comparables y en la misma dirección); 1b (ECA individual); 1c (eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación); 2a (revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad); 2b (estudio de cohortes individual y ECA de baja calidad); 2c (investigación de resultados en salud); 3a (revisión sistemática de casos-controles, con homogeneidad); 3b (casos-controles individuales); 4 (serie de casos y estudios de cohortes y casos-controles de baja calidad); 5 (opinión de expertos).

[c] Número de solicitudes que alcanzan a los 5 años el nivel de evidencia concreto que se señala (partían de niveles inferiores en 2010)

[d] No se ha encontrado evidencia alguna, incluyendo series de casos publicadas en revistas indexadas

último fueron el uso de bevacizumab para cáncer ovárico y glioblastoma, lenalinomida para síndrome mielodisplásico, o rituximab para linfoma de células del manto.

Variaciones en ficha técnica

Se han autorizado como nuevas indicaciones el 11% de los usos off-label (Tabla 6), habiéndose reflejado dicha ampliación en la ficha técnica. Estas nueve indicaciones tenían un buen nivel de evidencia ya en el momento de la solicitud para la indicación solicitada, excepto en los casos de sildenafilo y raltegravir, que lo han alcanzado posteriormente.

Discusión

Investigar la utilización de medicamentos, especialmente de algunos grupos como los biológicos, es de interés, máxime si se emplean en condiciones o indicaciones no recogidas en sus fichas técnicas y, en ocasiones, de manera no bien fundamentada. Por otro lado, a través de este tipo de estudios podemos conocer y aproximarnos a enfoques terapéuticos novedosos, que surgen de la necesidad de ofrecer a los pacientes algún tratamiento en caso de enfermedades con escasas alternativas, y a veces poco prevalentes. Valorar los niveles de evidencia científica de estos usos, aportando un seguimiento de la actividad investigadora, y analizar la inclusión o no finalmente de la nueva indicación en ficha técnica, suponen un enfoque novedoso.

De acuerdo con otros autores, opinamos que este tipo de estudios puede comportarse como claro identificador de múltiples y futuras iniciativas de investigación, centradas fundamentalmente en aquellos usos off-label con limitado sustento científico[19].

En cuanto a las limitaciones, pensamos que los resultados del presente estudio pueden no ser generalizables, principalmente por tratarse de un procedimiento de una enorme variabilidad, la cual es inherente no sólo a

Tabla 5. Detalle de los Niveles de evidencia para cada indicación de los dos medicamentos con mayor nº de solicitudes (tacrolimus y micofenolato)

Medicamento – Indicación	NICE / CEBM (2010)	NICE / CEBM (2015)
Tacrolimus – Lupus Eritematoso Sistémico	3 /4	1⁻ / 2b
Tacrolimus – Nefropatía membranosa	1⁻ / 2b	s.c.
Tacrolimus – Síndrome nefrótico	1⁻ / 2b	1⁺ / 1b
Tacrolimus – Trasplante de pulmón	1⁺⁺ / 1b	s.c.
Micofenolato – Nefritis lúpica	1⁺⁺ / 1a	s.c.
Micofenolato – Neumonitis intersticial	3 / 4	2⁻ / 2b
Micofenolato – Neumonitis intersticial (niños)	- / -	- / -
Micofenolato – Síndrome nefrótico (niños)	1⁻ / 2b	s.c.
Micofenolato – Trasplante de pulmón	1⁺ / 1b	s.c.
Micofenolato – Trasplante de pulmón (niños)	3 / 4	s.c.
Micofenolato – Polineuropatía desmielinizante	3 / 4	s.c.
Micofenolato – Glomerulonefritis ANCA+	1⁻ / 2b	s.c.
Micofenolato - Vasculitis	1⁻ / 2b	1⁺ / 1b
Micofenolato – Vasculitis (niños)	3 /4	s.c.

s.c.: sin cambios.
(-): sin datos disponibles publicados.

Tabla 6. Usos off-label autorizados posteriormente como nuevas indicaciones

Medicamento	Indicación ampliada (año)
Bevacizumab	Cáncer de ovario epitelial (2011)
Deferasirox	Sobrecarga férrica en niños >10 años con talasemia[a] (2012)
Everolimus[b]	Profilaxis de rechazo en trasplante hepático (2012)
Lenalidomida	Síndromes mielodisplásicos (2013)
Metotrexato	Artritis idiopática juvenil (2011)
Raltegravir	Infección por el VIH en niños (2012)
Sildenafilo	Hipertensión arterial pulmonar en pacientes pediátricos (2011)
Sorafenib	Carcinoma diferenciado de tiroides (2014)
Tenofovir	Infección por el VIH en niños (2012)

[a] Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.
[b] Referido a la presentación de dosis no elevadas (0.25, 0.5, 0.75, 1.0 mg de everolimus).

las propias decisiones médicas, sino atribuible también a las diferencias existentes entre centros y al distinto nivel de complejidad que éstos tengan. Sin embargo, opinamos que pueden suponer un buen reflejo de lo que ocurre en el entorno hospitalario. Por otro lado, no disponemos de datos de efectividad, de toxicidad, ni de costes, porque no fueron los objetivos principales del estudio y principalmente porque no se disponía de informe clínico de seguimiento en el año de corte del estudio. Parece complicado hacer una óptima trazabilidad de los resultados del uso de los medicamentos FFT, y en la mayor parte de publicaciones esta información es escasa o incompleta. Sería deseable poder disponer de una buena información de seguimiento clínico e incluir este aspecto en estudios posteriores.

El volumen de solicitudes de usos FFT durante un año en este centro puede considerarse importante y superior al detectado en otros estudios[9,15,20,21]. Aún así, es probable que las cifras estén infraestimadas si algunos profesionales no eran conocedores de la naturaleza off-label de ciertas prescripciones y no realizaban consecuentemente la solicitud, quizás por formar ya parte de práctica clínica habitual o también por tratarse de un periodo aún muy cercano a los cambios administrativos impuestos por el RD 1015/2009.

El elevado uso de los inmunosupresores está probablemente relacionado con el amplio abanico de enfermedades que tienen una base inmunitaria como denominador común, pudiendo ser solicitados para diferentes indicaciones dermatológicas, oftalmológicas, vasculitis, sarcoidosis, o LES, entre otras. En el caso del lupus se han venido empleando diferentes fármacos biológicos de forma off-label, si bien ninguno de ellos ha logrado demostrar eficacia en ensayos clínicos de calidad, algo que parcialmente puede entenderse por la dificultad que entraña el carácter heterogéneo de su presentación clínica[22]. En nuestra opinión, el motivo para prescribir algunos de estos medicamentos en indicaciones no autorizadas puede estar relacionado con un presumible efecto de clase, o por extensión a indicaciones relacionadas en su base fisiopatológica, o incluso ante procesos que tienen en común algunos síntomas. El medicamento con mayor número de peticiones fue precisamente el inmunosupresor tacrolimus, fundamentalmente a expensas de su empleo en la profilaxis de rechazo de trasplante pulmonar, indicación para la que el Hospital Reina Sofía es centro de referencia.

El empleo off-label de los antineoplásicos puede entenderse teniendo en cuenta que el área de oncohematología es una de las que tiene mayores necesidades terapéuticas. Hay datos publicados que estiman que la tercera parte de los pacientes oncológicos reciben al menos un tratamiento off-label de antineoplásicos, y que el 27% de éstos se prescriben para indicaciones distintas de las aprobadas[23].

Este perfil, con especial protagonismo de inmunosupresores y terapia biológica, se asemeja al de publicaciones recientes[20,21], pero dista mucho del encontrado en los primeros estudios realizados sobre usos off-label, en los que los grupos terapéuticos de los sistemas cardiovascular y nervioso

(gabapentina y amitriptilina, fundamentalmente) fueron los más relacionados con estas prescripciones[1]; si bien debe tenerse en cuenta que esos trabajos iniciales se realizaron sobre prescripciones de médicos generales a nivel comunitario, y no por especialistas dentro el entorno hospitalario.

Cuando comparamos los fármacos individualmente, y no por grupos, es cuando se evidencia que la variabilidad en este tipo de prescripciones es muy amplia. De hecho, en nuestro trabajo los medicamentos más solicitados fueron tacrolimus, micofenolato, colistimetato y everolimus, mientras que en un relevante estudio realizado en varios centros los más empleados fueron rituximab, toxina botulínica, omalizumab y anakinra[9]. Y las diferencias van más allá, puesto que en algunos casos ni las indicaciones coinciden para el mismo medicamento, por ejemplo tacrolimus (solicitado para urticaria crónica en este estudio catalán[9], y para trasplante pulmonar, LES, y nefropatía membranosa en Reina Sofía) o ustekinumab (para Enfermedad de Crohn y para dermatitis atópica refractaria, respectivamente). Más recientes son los datos aportados por una amplia serie que cubre un periodo de 5 años, en la que los más solicitados fueron rituximab y bevacizumab[24].

En cualquier caso, es importante señalar que muchos de estos fármacos son de reciente comercialización, sofisticados, caros, y de mayor complejidad de uso, lo que obliga a una evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo/coste, principalmente para los nuevos biológicos[25].

En cuanto al sustento científico de todas estas indicaciones, el nivel de evidencia fue bajo en casi la mitad de los casos (47,6%), cifras que no difieren mucho de las de trabajos similares (51,8%)[9]. Es cierto que no hay una homogeneidad total a la hora de categorizar los niveles de evidencia como elevado y bajo; en nuestro caso, de acuerdo con otras publicaciones[1,14,15], se simplificó como buen o aceptable nivel de evidencia todo aquel uso que contaba con al menos un ensayo clínico en el momento de la solicitud. Según un estudio canadiense realizado a nivel de atención primaria, parece ser que los médicos con formación orientada por la medicina basada en la evidencia es menos probable que prescriban off-label[14]. Pero es bastante discutible que este resultado se pueda extrapolar al ámbito hospitalario, en el que los escenarios clínicos y, sobre todo, los requerimientos terapéuticos son completamente diferentes.

Querer conocer los cambios en los niveles de evidencia y las posibles mejoras en el sustento de estas indicaciones a lo largo del tiempo nos parecía una forma indirecta de valorar la actividad científica en estas áreas, algo que ocurrió en aproximadamente la tercera parte de los usos off-label. Paralelamente, buscar la puesta en marcha de ensayos clínicos también podía reflejar cierto dinamismo investigador, algo que se constató en el 67% de los usos, habiéndose detectado el mayor número de ensayos registrados en enfermedades oncológicas como cáncer de ovario, glioblastoma, linfoma de células del manto y melanoma.

Finalmente, la ampliación del uso como nueva indicación sólo ocurrió en el 11% de los casos. Puede parecer un porcentaje bajo, pero no hay ningún estudio que haya explorado este aspecto con el que poder compararnos. Podríamos interpretar la autorización de estas variaciones en ficha técnica como la culminación de un proceso en el que se van sumando pruebas que refrendan dicho uso. De hecho, existe muy buena correlación entre las indicaciones aprobadas y los elevados niveles de evidencia que estos usos tuvieron en el momento de su solicitud. Sin embargo, hay usos off-label apoyados en estudios de buena calidad que no han visto ampliada la indicación (por ejemplo micofenolato para nefritis lúpica, tacrolimus para trasplante de pulmón y toxina botulínica para acalasia). Este hecho puede estar relacionado con cierta disociación entre la calidad metodológica de los estudios y ciertos resultados de eficacia discutibles o no concluyentes, pero también con otra serie de factores entre los que pueden encontrarse las exigencias de las autoridades sanitarias de cara a autorizar la nueva indicación, o la falta de interés de las compañías farmacéuticas por solicitarla.

Los usos FFT, por su frecuencia y trascendencia, son una importante área de la práctica clínica en la que las lagunas de evidencia deberían poner en marcha una mayor reflexión atendiendo a una serie de señales como: fármacos recientes, nuevos usos off-label, medicamentos con reacciones adversas importantes y los de elevado coste[26]. Y su uso debería ser guiado utilizando los principios y el sustento de la medicina basada en la evidencia[27]. No obstante, podrían reconocerse una serie de ventajas derivadas de estos usos, como son el carácter innovador en la práctica clínica, el acceso a terapias de evidencia emergente y la posibilidad de tratar ciertas condiciones huérfanas[28]. En este sentido, según la propia Declaración de Helsinki, la necesidad de tratar se impone y "el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento"[29].

Pero, por otro lado, la implicación de estos usos en la política farmacéutica y gestión sanitaria resulta obvia si tenemos en cuenta los costes y también el perfil de seguridad de los medicamentos detectados como de mayor uso off-label. Por tanto, es necesaria una buena colaboración entre administraciones sanitarias y centros asistenciales de cara a garantizar el uso óptimo de los mismos. Así, diversas Comunidades Autónomas están estableciendo una normativa propia[30] en la que se plantean cuestiones como la creación de Comités Técnicos para la evaluación de determinados medicamentos a utilizar en situaciones especiales, cuando éstos tengan un elevado impacto sanitario o económico. A nivel hospitalario son las Comisiones de Farmacia y Terapéutica las encargadas de evaluar las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales. Pero es una realidad que existen diferencias entre las Comisiones de los distintos centros, tanto en la gestión como en los criterios a aplicar en las evaluaciones, lo que podría favorecer diferencias en las posibilidades de acceso a determinados tratamientos. Parece ser además que la calidad de la evidencia no demuestra ser una variable decisiva para la aprobación del uso de estos tratamientos, sobre la que sí parecen influir de forma clara la edad de los pacientes y el coste farmacéutico[24]. Esto se comprende si incorporamos en este escenario la existencia de tratamientos alternativos con similar perfil de eficacia-seguridad pero a un menor coste. Se trata por tanto de conciliar la valoración de aspectos como el nivel de evidencia del uso FFT propuesto, el coste, la existencia de alternativas válidas, las características del paciente y la gravedad o urgencia del proceso.

Se ha detectado un importante volumen de usos off-label en ausencia de buena evidencia, lo que identifica a estas indicaciones y medicamentos como líneas de investigación interesantes pero con necesidad de seguimiento de efectividad y costes. Debe prestarse especial atención al grupo de inmunosupresores, no sólo por el elevado número de solicitudes que han supuesto, sino también por la variedad de indicaciones en las que son empleados.

Financiación

El estudio ha contado, como parte de un Proyecto de Investigación más amplio, con financiación pública (Convocatoria de Proyectos de Investigación de la Consejería de Salud, Junta de Andalucía, PI-0497/2009).

Bibliografía

1. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among Office-based Physicians. Arch Int Med. 2006;166:1021-6.
2. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. J Clin Oncol. 2006;24(19):3206-8.
3. Martin-Latry K, Ricard C, Verdoux H. A one-day survey of characteristics of off-label hospital prescription of psychotropic drugs. Pharmacopsychiatry. 2007;40(3):116-20.
4. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Drug prescriptions study in the outpatient setting: assessment of off-label uses in children. Aten Primaria. 2015;47(6):344-50.
5. Lass J, Käär R, Jögi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:1263-71.
6. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(3):545-53.
7. Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ. BIOBADASER 2.0 Study Group. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. Rheumatology (Oxford). 2011;50:85-92.

8. Melis M, Cupelli A, Sottosanti L, Buccellato E, Biagi C, Vaccheri A, *et al.* Off-label use of nicardipine as tocolytic and acute pulmonary oedema: a post-marketing analysis of adverse drug reaction reports in EudraVigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015. doi:10.1002/pds.3782. Epub 2015 Apr 2.
9. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, *et al.* Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(11):1385-93.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº 174, de 20 de Julio de 2009. Sec. I. P. 60904. Disponible en:http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf
11. Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. Med Clin. 2009;133(11):425-6.
12. SIGN Grading System 1999-2012. Levels of Evidence.SING's methodology.Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html
13. Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009) Levels of evidence. Disponible en:http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
14. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. Arch Intern Med. 2012;172(10):781-8.
15. Martín González A, Abajo Del Álamo C, Catalá Pindado MA, Godoy Díez M. Quality of off-label prescriptions in advanced oncologic diseases. Med Clin (Barc). 2015 Aug 21;145(4):178-9. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.020. Epub 2014 Nov 26.
16. U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/
17. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
18. Boletines Mensuales de la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm
19. Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation.Pharmacotherapy. 2008;28(12):1443-52.
20. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torelló-Iserte J, *et al.* Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. Rev Calid Asist. 2013;28(1):12-8.
21. Danés I, Alerany C, Ferrer A, Vallano A. Utilización hospitalaria de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas en la ficha técnica. Med Clin (Barc). 2014:143(7):327-9.
22. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, Doria A.In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. BMC Med. 2014;12:30.
23. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, *et al.* Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(6):719-25.
24. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Alvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, del Rio García J. Off-label prescription of drugs at hospital. Farm Hosp. 2016;40(2):63-78.
25. Gillick MR.Controlling off-label medication use. Ann Intern Med. 2009;150(5):344-7.
26. Largent EA, Miller FG, Pearson SD.Going off-label without venturing off-course: evidence and ethical off-label prescribing. Arch Intern Med. 2009;169(19):1745-7.
27. Skledar SJ, Corman SL, Smitherman T.Addressing innovative off-label medication use at an academic medical center.Am J Health Syst Pharm. 2015;72(6):469-77.
28. Stafford RS.Regulating off-label drug use–rethinking the role of the FDA.N Engl J Med. 2008;358(14):1427-9.
29. Principios Eticos para las investigaciones médicas en seres humanos.Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.Adoptada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil. Octubre 2013.
30. Resolución SA 0081/15 de 13 de abril de 2015 sobre Instrumentos y procedimientos para una más adecuada, eficiente y homogénea selección y utilización de los medicamentos en el ámbito de la prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Robustillo Cortés MA, Almeida González CV, Morillo Verdugo R. Relationship between pharmacotherapy complexity and patient satisfaction with treatment for hepatitis C. Farm Hosp. 2017;41(4):470-478.

Robustillo Cortés MA, Almeida González CV, Morillo Verdugo R. Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C. Farm Hosp. 2017;41(4):470-478.

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Relationship between pharmacotherapy complexity and patient satisfaction with treatment for hepatitis C

Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C

María de las Aguas Robustillo Cortés, Carmen Victoria Almeida González, Ramón Morillo Verdugo

Hospital Universitario de Valme. South Seville AGS (Healthcare Management Area). Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es
(Ramón Morillo Verdugo)

Recibido el 9 de noviembre de 2016;
aceptado el 2 de enero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10701

Abstract

Objective: To establish the relationship between the complexity of treatment for hepatitis C and patient satisfaction.

Method: An observational, prospective, single-center study, which included HCV patients treated between October 2014 and February 2016.

The primary endpoint was the assessment of satisfaction with treatment, measured by the HCV-ESTAR questionnaire, structured into two dimensions: clinical and lifestyle satisfaction, on a 0-60 score. A reliability analysis was performed.

The data collected were: treatment prescribed for HCV, concomitant medication, and Sustained Viral Response. The complexity index of the complete pharmacotherapy was calculated by the computer application MRCI.

T-Student was used to identify the complexity of treatment as a marker of dissatisfaction.

Results: The study included 171 patients (83.0% male). The mean satisfaction score was 47.9±7.5. The reliability of the complete questionnaire was high (Cronbach alpha, 0.864; intraclass coefficient, 0.843). There was correlation between the Complexity Index and satisfaction (P<0.05). A reduction of 5 points in the Complexity Index increased fourfold the value of satisfaction with treatment (p<0.0001). Similarly, a reduction in 12 points in the Concomitant Medication Index doubled the satisfaction (p=0.028). Regarding the overall complexity, 10 points less doubled the satisfaction (p<0.05).

Finally, patients with higher values of satisfaction presented a higher response rate (p=0.029).

KEYWORDS
Pharmaceutical Care; Hepatitis C; Satisfaction; Medication Complexity Index.

Resumen

Objetivo: Establecer la relación entre complejidad del tratamiento frente a la hepatitis C y la satisfacción con el mismo.

Método: Estudio observacional, prospectivo, unicéntrico. Se incluyeron pacientes con VHC, tratados entre octubre-2014 y febrero-2016.

La variable principal fue la valoración de satisfacción con el tratamiento, medida según el cuestionario ESTAR-VHC, estructurado en dos dimensiones: satisfacción clínica y con el estilo de vida, puntuándose de 0-60. Se realizó un análisis de fiabilidad.

Se recogió el tratamiento frente al VHC prescrito, la medicación concomitante y la respuesta viral sostenida. El índice de complejidad de la farmacoterapia completa se calculó a través de la aplicación informática MRCI.

Para identificar la complejidad del tratamiento como marcador de insatisfacción se utilizó la t-Student.

Resultados: Se incluyeron 171 pacientes (83,0% hombres). La media de puntuación sobre satisfacción fue 47,9±7,5. La fiabilidad del cuestionario completo fue elevada (alfa Cronbach=0,864, coeficiente intraclase=0,843). Existió correlación entre IC y la satisfacción (P<0,05).

Una disminución de 5 puntos en el índice de complejidad multiplicó por cuatro el valor de la satisfacción con el tratamiento (p<0,0001). Análogamente, 12 puntos menos del índice de medicación concomitante duplicó la satisfacción (p=0,028). Respecto a la complejidad global, 10 puntos menos dobló la satisfacción (p<0,05).

Por último, los pacientes con mayores valores de satisfacción presentaron mayor porcentaje de respuestas (p=0,029).

PALABRAS CLAVE
Atención farmacéutica; Hepatitis C; Satisfacción; Índice de complejidad farmacoterapéutica.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Conclusions: An increase in pharmacotherapeutical complexity has an impact on satisfaction, and at the same time, on achieving Sustained Viral Response.

Conclusiones: El incremento en la complejidad farmacoterapéutica influye en la satisfacción y, paralelamente, en la obtención de respuesta viral sostenida.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) represents one of the greatest public health problems, which affects over 180 million persons, that is to say 3% of the world population[1]. Between 50 and 80% of patients will develop chronic Hepatitis C, and approximately 20% of these cases will end up in cirrhosis within 25 to 40 years; currently, Hepatitis C is the main cause of death by liver condition and of liver transplant[2]. The most likely cause for getting infected in the 60s and 70s was the widespread use of transfusion of blood products in clinical practice. In the 80s and 90s, the boom in parenteral use of drugs triggered a major increase in the rates of other infectious diseases such as HIV. This leads to a noticeable increase in patients with advanced liver disease nowadays, which will lead to an increase in healthcare expenses during the next two decades. Standard treatment consisted in the combination of Pegylated interferon and ribavirin (PegIFN+RBV), and it achieved cure rates close to 60% from all cases treated, measured by the Sustained Viral Response (SVR) rates obtained[3]. Obviously, there was room for improvement in this response rate, particularly in patients with Genotype 1, the most numerous population in our setting, because there was no response to treatment in >50% of patients. Among the factors associated with this low response rate, we can highlight those associated with the virus (high viral load and genotype), and with patients (CT/TT genotypes of the interleukin-28B gene, insulin resistance, obesity, co-infection with other virus, and advanced fibrosis)[4-5]. The launch of the first generation of new antivirals acting directly on the replication cycle of the virus C, called Direct Antiviral Agents (DAAs) represented a dramatic advance in terms of increase in cure rates. SVR rates of 66-79% were achieved in naïve patients. Outcomes were also hopeful in those patients with failure to PegIFN+RBV, with good results in patients with relapses: 75-84%, partial responders: 52-61%, and patients with no previous response (telaprevir only): 31%[4-8]. The launch of boceprevir and telaprevir represented a revolution in the pharmacological setting for this disease, and triple therapy with a protease inhibitor of the Hepatitis C virus, in combination with peg-interferon and ribavirin, became the treatment of choice for patients with Chronic Hepatitis C and Genotype 1.

However, currently these drugs have fallen into disuse due to their profile of adverse reactions, their high cost per SVR in patients with advanced fibrosis, and the launch of the so-called second generation DAAs, with dramatic response rates and an unbeatable profile of adverse reactions[9].

These second generation drugs allow a reduction in the duration of treatment, and a less complex monitoring than preceding drugs. On the contrary, the high cost and great variety of treatments involve a careful selection of patients to be treated, and the choice of the optimal treatment for each individual[10].

The unquestionable current impact on hospitals, both in patient care and pharmacoeconomic terms, of the launch of second generation DAAs, forces us to achieve an optimization and consensus in the use of these drugs, and to focus on aspects so far not adequately valued, like health outcomes perceived by patients (PROs = Patient Reported Outcomes). This aspect is closely linked to an individualized high-quality pharmacotherapeutical follow-up, based on an innovative model of pharmaceutical care. This model combines the basic cornerstones, such as the reinforcement of treatment adherence and stratification based on overall pharmacotherapeutical complexity, with aspects associated with quality of life and satisfaction which have become important in recent years, and provide the experience of patients with their disease and its treatment.

There are studies measuring quality of life and satisfaction with the standard treatment of peg-interferon + Ribavirin ± first generation DAA[11,12] , but there are few studies assessing the impact of treatment with second generation DAAs, regardless of their lower complexity and better tolerability, on health outcomes perceived, or more specifically, measuring to what extent patients are satisfied with new treatments.

The objective of this study is to determine the relationship between the complexity of treatment for Hepatitis C and patient satisfaction.

Method

An observational, analytical, prospective, single-centre study, including >18-year-old patients with diagnosed infection by HVC, who had received at least 4 weeks of treatment with DAA, and had attended the Pharmaceutical Care Unit of a General Hospital between October 2014 and February 2016 was conducted. Those patients included in clinical trials during the study period were excluded, as well as patients whose follow-up had been discontinued for any reason, or those who did not complete the relevant Informed Consent.

Demographical variables were collected (age, gender), as well as variables regarding Hepatitis C, such as viral genotype and the presence or not of liver cirrhosis, and the status before treatment initiation. Patients were classified into naïve, relapsing responders (RR) or non-responders (NR) to previous treatments.

The primary endpoint of the study was the assessment of satisfaction with treatment for Hepatitis C, measured through the ESTAR questionnaire[13] adapted to the patient population with Hepatitis C. This tool included 10 questions to be answered with a Likert scale, from 0 (Not at all satisfied) to 6 (Extremely Satisfied); therefore, overall satisfaction with treatment for Hepatitis C ranged between 0 and 60 scores. The questionnaire was structured into two dimensions: Clinical Satisfaction (items 1,2,3,9 and 10) and Satisfaction with Lifestyle (items 4,5,6,7,8). The first section addressed aspects about satisfaction with treatment: its efficacy, adverse reactions and requirements entailed, likely recommendation to other patients, and willingness to continue their current treatment. The section regarding lifestyle analyzed matters associated with treatment convenience and flexibility, awareness about the disease, and adaptation of treatment to their lifestyle. There was also a qualitative assessment of this satisfaction score: <50/ >=50 scores, low or high satisfaction, respectively.

At the same time, there was a reliability analysis of the questionnaire used to assess the quantitative satisfaction of patients with treatment for HCV, in a preliminary analysis with the first 30 patients of the study, and subsequently with the complete sample. To this aim, there was an estimation of Cronbach's alpha coefficient, and the intraclass correlation coefficient was also measured.

Regarding pharmacotherapy, the data collected were: treatment selected for HVC, concomitant medication, and SVR.

The combination of drugs prescribed was obtained through the program for outpatient dispensing by the Pharmacy Unit (Dominion-Farmatools®), and was classified, for its better management, into three generations of treatment. First generation drugs included boceprevir and telaprevir, second generation included combinations with sofosbuvir and standard therapy or ribavirin only, and combinations with simeprevir or daclatasvir. Finally, third generation drugs were: sofosvubir/ledipasvir and ombitasvir/parataprevir/ritonavir with or without dasabuvir.

Concomitant treatment was collected from the XXI Prescription Application by the Andalusian Health System. The rest of variables were obtained by computer search in the Single Clinical Patient Record.

The complexity index of the complete pharmacotherapy was calculated through the MRCI computer application by the University of Colorado[14]. Additionally, there was an estimation of the scores for the specific complexity of the treatment against HCV and the complexity index of the concomitant medication prescribed. In order to detect an estimated 2-score difference in the complexity index of the specific medication against HCV between both groups of patients, according to the qualitative assessment of satisfaction (high/low) based on the ESTAR Questionnaire, a 4-score variability was considered common to both groups, a 5% alpha error, an 80% potency, and an expected 5% loss; this resulted in a minimum necessary size of 68 patients per satisfaction group, 136 in total. This calculation also covered the study of the same objective for the complexity index of the concomitant medication. The nQuery Advisor 7.0 program was used for calculation.

The information collected was described after its statistical exploration. Quantitative variables were expressed with mean values and standard deviations, or median values and P_{25} & P_{75} percentiles in case of asymmetrical distributions, and qualitative variables through frequencies and percentages. In order to identify the complexity of HVC treatment as an indicator of dissatisfaction, Student's t test was used for independent samples, or Mann-Whitney's U test in case of non-normal distributions. The significant mean differences were quantified with 95% Confidence Intervals, and differences between medians with Hodges-Lehmann Confidence Intervals. For the research of associations of qualitative variables with yes/no satisfaction, the chi-Square test was used, or the non-asymptotic methods of Monte Carlo test and Exact Test.
Finally, there was an estimation of the relationship between total satisfaction and the Sustained Viral Response obtained with HVC treatment.
Data analysis was conduced with the IBM SPSS 23.0 statistical program for Windows.
The present study has been approved by the Ethics Committee of Research of South-Seville.

Results

The study included 171 patients in total (83.0% male), with a mean age of 52±8.7 years. The basal characteristics of the study population were shown in Table 1.
The mean score for satisfaction with treatment was 47.9± 7.54, with a mean of 24.92±3.66 scores for Overall Clinical Satisfaction, and a mean 19.07±3.61 for Satisfaction with Lifestyle. Table 2 shows the scores of the different items in the ESTAR adapted scale. 41.5% of patients presented high Overall Satisfaction (≥50 scores) with their treatment against the Hepatitis C virus.
The reliability of the complete questionnaire was high, with 0.864 Cronbach's alpha (0.771 for the mean Overall Satisfaction, and 0.771 for the Satisfaction with Lifestyle), and a 0.843 Intraclass Coefficient (0.729 for Overall Satisfaction and 0.755 for Satisfaction with Lifestyle).
92.5% (n=148) of patients followed in the study achieved SVR vs. 7.5% (n=12) who did not reach it. It was not possible to obtain the SVR value for the rest of patients.
The statistical analysis demonstrated the correlation between the Complexity Index and Satisfaction (Table 3). The relationship between the complexity index of the treatment for HVC and satisfaction determined that a reduction in 5 scores in the complexity index of the treatment for Hepatitis C multiplied by four the value of Satisfaction with Treatment (p<0.0001). Similarly, 12 scores less in the Complexity Index of the Concomitant Medication allowed to double Patient Satisfaction (p=0.028).
Regarding Overall Complexity, a value of 10 points less in this measure led to double the value of Perceived Satisfaction (p<0.05).
Finally, regarding the relationship between satisfaction and SVR obtained, those patients with higher satisfaction values presented a significantly higher percentage of SVR (0.029, Pearson's Chi Square Test), as shown in Table 4.

Table 1. Demographical characteristics of the study population

Variable	Frequency % (n)
Gender: Male	83%(142)
Age (in years)	52±8.7
Viral Genotype	
1	71.3% (122)
3	12.3% (21)
4	15.2% (26)
Other	1.2% (2)
Previous status	
Naïve	44.4% (76)
Relapsed Responder	19.3% (33)
Non-responder	34.5% (59)
Other	1.8% (3)
Liver cirrhosis	59.6% (102)
Treatment prescribed	
1st Generation	17.5% (30)
2nd Generation	28.7% (49)
3rd Generation	53.8% (92)
Duration of Treatment	
8 weeks	6.4% (11)
12 weeks	63.7% (109)
24 weeks	17.5% (30)
48 weeks	9.4% (16)
Other	2.4% (4)

%: percentage; n: number of patients.

Discussion

This study demonstrates that an increase in pharmacotherapeutical complexity is associated with lower satisfaction with treatment, both overall and therapy-specific.
Since the American Society of Hospital Pharmacists (ASHJP) issued their recommendations[15] urging to conduct patients' pharmacotherapeutical follow-up based on their pharmacotherapeutical complexity, some studies have been conducting assessments of this parameter and its outcomes in patient workload[16], re-hospitalizations[17], discrepancies in the administration of medication[18] and treatment adherence[19]. As far as we know, this is the first study that associates this complexity with the outcomes perceived by patients, specifically with satisfaction.
To measure patient satisfaction represents a first-class objective, because it allows a direct knowledge of patients' opinion about the services or treatments received; this is also considered a measure of direct health outcomes[20]. Concern for patients' satisfaction is conditioned, because it is significantly and functionally associated with specific health behaviours (from adherence to prescriptions to follow-up of outcomes, or even actions to prevent the disease). In recent years, different tools have been developed to measure aspects associated with the overall quality of life of patients with Hepatitis C, such as HCV-PRO[21] with high methodological consistency. However, it is difficult to implement it routinely in daily follow-up due to the complexity of its use. Similarly, we find the HCVT-sat tool[22], easier to use and specific for satisfaction measurement, though not assessed in our health setting and developed in 2010, when the pharmacotherapeutical scenario was completely different to the current one.
Different studies have defined that the experience of patients is built on the basis of relational and functional aspects[23-24]. Some of the relational aspects of patient experience include emotional and psychological support, patient involvement in decision making, involvement by family and caregivers, clear information (and adequate for patient needs) and transparency. Among functional aspects, provision of effective services must be taken into account, as well as symptom management at the adequate time by competent professionals, the environment where care is provided, and care coordination and continuity. In this sense, it seems clear that the model to follow for the optimization of patients' pharmacotherapeutical follow-up, in order to obtain better health outcomes and an improvement in patient satisfaction, includes an extension of the model for Selection and Stratification of Patients with Hepatitis C by the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH)[25]. This model allows to take into account not only the pharmacotherapeutical aspects associated with Hepatitis C, but also the complete pharmacotherapy and also clinical and emotional variables, and the use of healthcare resources. In this way, we could value not only satisfaction but also "the patient's experience" or, in other words, the feedback by patients regarding what is happening throughout the process of care. We consider that in this way, this concept would become one of the cornerstones in the assessment of quality of care, at the same level as safety or efficacy, for which the new treatments for Hepatitis C are already reaching the highest levels. In other healthcare settings, the contribution by the pharmacist specialized in the management of Hepatitis C patients has also increased patient satisfaction, as demonstrated in the study by Martín *et al*[26].
Finally, we should highlight the great relationship between the high satisfaction scores and the Sustained Viral Response obtained in the patients included in the study. Even though it is already known, and it has been studied for different conditions, that a higher satisfaction by patients is associated with better health outcomes, this is the first study that has demonstrated it for Hepatitis C, assessing the perspective of pharmacotherapy complexity.

Table 2. Scores obtained in each item from the ESTAR scale adapted to HVC.

	Score							
	0	1	2	3	4	5	6	n
Item 1. Do you feel satisfied with the treatment you are currently receiving?	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.2%)	9 (5.3%)	14 (8.2%)	79 (46.2%)	67 (39.2%)	171 (100%)
Item 2. Do you feel satisfied with the efficacy of the treatment you are currently receiving, i.e. the way in which your treatment is controlling your HCV infection?	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (4.7%)	10 (5.8%)	71 (41.5%)	82 (48%)	171 (100%)
Item 3. Do you feel satisfied with your treatment regarding side effects or discomfort associated?	2 (1.2%)	7 (4.1%)	4 (2.3%)	20 (11.7%)	56 (32.7%)	32 (18.7%)	50 (29.2%)	171 (100%)
Item 4. Do you feel satisfied with the demands entailed by your current treatment (in terms of time, effort, dedication, etc.?	0 (0%)	3 (1.8%)	17 (9.9%)	10 (5.8%)	29 (17%)	77 (45%)	35 (20.5%)	171 (100%)
Item 5. Do you feel satisfied with the convenience of your treatment regarding the number of takes per day or the number of pills that you must take each time, or with the convenience for carrying your medicines and being able to take them outside your home?	0 (0%)	8 (4.7%)	8 (4.7%)	10 (5.8%)	50 (29.2%)	43 (25.1%)	52 (30.4%)	171 (100%)
Item 6. Do you feel satisfied with your treatment flexibility regarding the time when you must take it (in terms of having some leeway for taking the medication), the possibility to miss or skip some dose, to take the medication with or without food, etc.?	0 (0%)	3 (1.8%)	6 (3.5%)	6 (3.5%)	19 (11.1%)	88 (51.5%)	49 (28.7%)	171 (100%)
Item 7. Do you feel satisfied with your knowledge about the HVC infection?	0 (0%)	6 (3.5%)	25 (14.6%)	18 (10.5%)	40 (23.4%)	48 (28.1%)	34 (19.9%)	171 (100%)
Item 8. Do you feel satisfied of how you adapt your treatment to your lifestyle?	0 (0%)	0 (0%)	4 (2.3%)	11 (6.4%)	37 (21.6%)	80 (46.8%)	39 (22.8%)	171 (100%)
Item 9. Would you recommend the combination of medications you are currently receiving to any other person with HCV?	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0 (0%)	15 (8.8%)	49 (28.7%)	57 (33.3%)	46 (26.9%)	171 (100%)
Item 10. How satisfied do you feel with continuing your current treatment?	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1.8%)	17 (9.9%)	79 (46.2%)	72 (42.1%)	171 (100%)

Table 3. Correlation between the Complexity Index and Satisfaction according to the adapted ESTAR questionnaire

		Correlations		
		Total Satisfaction	Overall Clinical Satisfaction	Satisfaction with Lifestyle
HVC CI	Pearson's Correlation	,430	,415	,018
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,819
Concomitant Medication CI	Pearson's Correlation	,070	,064	,055
	Sig. (bilateral)	,366	,407	,474
Overall CI (sum)	Pearson's Correlation	,264	,252	,057
	Sig. (bilateral)	,000	,001	,461

CI: Complexity Index: HVC: Hepatitis C; Sig level: significance (p<0.05)
Pearson's Correlation.

Table 4. Relationship between Overall Satisfaction and the Sustained Viral Response achieved.

			SVR		Total
			no	yes	
Overall Satisfaction in 2 intervals	<50 (Low Satisfaction)	Count	11	83	94
		% within Overall Satisfaction in 2 intervals	11.7%	88.3%	100.0%
	>=50 (High Satisfaction)	Count	1	65	66
		% within Overall Satisfaction in 2 intervals	1.5%	98.5%	100.0%
Total		Count	12	148	160
		% within Overall Satisfaction in 2 intervals	7.5%	92.5%	100.0%

SVR: Sustained Viral Response.

This study presents various limitations; firstly, the ESTAR questionnaire has only been specifically validated for HIV patients. For this reason, strict reliability criteria were determined in order to assess the utility and feasibility of this questionnaire. Besides, the satisfaction with the concomitant treatment previous to the initiation of HVC treatment is unknown, because the majority of these patients have no interaction with the Hospital Pharmacy until their therapy against HVC is prescribed.

On the other hand, adherence to antiviral treatment was not assessed through specific questionnaires. However, given that pharmacotherapeutical follow-up was conducted on the basis of a model for selection and stratification of patients, and promoting the single act of care and with a model that includes its reinforcement, it was considered that the adherence estimated was necessarily high.

Finally, pharmacotherapeutical complexity was calculated at week 4 of treatment, and there might have been some variations throughout treatment evolution. However, given the differences in terms of duration, it was estimated that this was the most homogeneous point to learn about this relationship. There are no current studies assessing the percentage of variation in medical prescription, in terms of concomitant treatments, for this type of patients.

Future lines of research will allow us to understand if this satisfaction is sustained in patients with milder levels of fibrosis and, in theory, less motivated to receive treatment for their liver disease. Additionally, it would be necessary to know if, during the time on treatment for Hepatitis C, there could be a selective adherence to treatment and, consequently, lack of meeting the objectives for the concomitant chronic conditions in these patients, in case these are co-existing. Specifically, whether a higher or lower patient satisfaction is associated with fewer visits to the Emergency Unit, unscheduled visits, and higher use of resources for the self-management of the disease. Finally, those patients with low levels of satisfaction should be identified early, in order to act upon the factors causing it, and thus increase their likelihood of cure.

In conclusion, an increase in pharmacotherapeutical complexity will have an impact on satisfaction with treatment, and at the same time, on the achievement of Sustained Viral Response in patients with Hepatitis C.

Bibliography

1. Hepatitis C fact sheet. Geneva: World Health Organization. (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en.)
2. Kwo PY *et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010;376(9742):705-16.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J. Hepatol. 2011;55:245–64.
4. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1195-206.
5. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1207-17.
6. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2405-16.
7. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT *et al.* ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;365(11):1014-24.
8. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2417-28.
9. Vermehren J, Sarrazin C. New HCV therapies on the horizon. Clin Microbiol Infect. 2011;17(2):122-34.
10. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C 2015. Asociación Española para el estudio del Hígado. Disponible en: http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf
11. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Lam B, Hunt S. The patient's journey with chronic hepatitis C from interferon plus ribavirin to interferon- and ribavirin-free regimens: a study of health-related quality of life. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:286–95.
12. Younossi ZM *et al.* Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in Chronic Hepatitis C (CH-C). J. HEPATOL. 2014;60:741–47
13. Ventura JM, Casado MA, Morales JM, Ortega L, Ibarra O, Escobar I. Psychometric characteristics of the antiretroviral treatment satisfaction scale (ESTAR): ARPAS study (I). Farm Hosp. 2007;31:331-9
14. Electronic Data Capture and Coding Tool for Medication Regimen Complexity. Disponible en: http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/research/researchareas/pages/MRCTool.aspx [Consultado: 01/10/2016]
15. The consensus of the pharmacy practice model summit Am J Health-Syst Pharm. 2011;68:1148-52.
16. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication Regimen Complexity and Number of Medications as Factors Associated With Unplanned Hospitalizations in Older People: A Population-based Cohort Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016;71(6):831-7.
17. Abou-Karam N, Bradford C, Lor KB, Barnett M, Ha M, Rizos A. Medication regimen complexity and readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, pneumonia, and chronic obstructive pulmonary disease. SAGE Open Med. 2016 Feb 19;4:2050312116632426.
18. Patel CH, Zimmerman KM, Fonda JR, Linsky A. Medication Complexity, Medication Number, and Their Relationships to Medication Discrepancies. Ann Pharmacother. 2016;50(7):534-40.
19. Ghimire S, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD, Zaidi ST. Medication Regimen Complexity and Adherence in Haemodialysis Patients: An Exploratory Study. Am J Nephrol. 2016;43(5):318-24.
20. Kleinman L, Mannix S, Yuan Y, Kummer S, L'Italien G, Revicki D. Review of patient-reported outcome measures in chronic hepatitis C. Health Qual Life Outcomes. 2012;7;10:92.
21. Anderson RT, Baran RW, Dietz B, Kallwitz E, Erickson P, Revicki DA. Development and initial psychometric evaluation of the hepatitis C virus-patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument. Qual Life Res. 2014;23(2):561-70.
22. Szeinbach SL, Baran RW, Dietz B, Gazzouola Rocca L, Littlefield D, Yawn BP.Development and validation of the chronic hepatitis C virus treatment satisfaction (HCVTSat) instrument. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(5):573-82.
23. Excellence Framework for Patient Experience. Leadership and strategy. Disponible en http://patientexperienceportal.org/ [Consultado: 26/10/2016].
24. Doyle C, Bell D, Lennox L. Experience as an Aspect of Quality: A Review of the Evidence. NHS: Patient Experience Journal Measures and Metrics (2012). Disponible en: http://patientexperienceportal.org/article/experience-as-an-aspect-of-quality-a-review-of-the-evidence [Consultado: 26/10/2016].
25. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: http://www.farmaciavalmecpv.com/profesionales/vih/?logout=1. [Consultado: 26/10/2016].
26. Martin MT, Faber DM. Patient satisfactiom with the clinical pharmacist and prescribers during hepatitis C virus management. J Clin Pharm Ther. 2016;31. doi: 10.1111/jcpt.12436

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) constituye uno de los mayores problemas de salud pública, afectando a más de 180 millones de personas, lo que supone el 3% de la población mundial[1]. Entre el 50-80% de los pacientes desarrollan una hepatitis C crónica y, de ellos, aproximadamente el 20% de los casos termina en una cirrosis en el plazo de 25-40 años, siendo la hepatitis C a día de hoy, la principal causa de muerte por hepatopatía y de trasplante hepático[2]. Las causas más probables de la adquisición de la infección en los años 60-70 se deben al amplio uso de transfusión de hemoderivados en la práctica clínica. En los años 80-90 el auge del consumo de drogas por vía parenteral disparó las cifras de otras enfermedades infecciosas como el VIH. Esto hace que ahora, se aprecie un incremento de pacientes con enfermedad hepática avanzada que repercutirá en un aumento del gasto sanitario en las próximas dos décadas. El tratamiento estándar, que resultaba de la combinación de interferón pegilado y ri-

bavirina (PegIFN+RBV) logró alcanzar tasas de curación, medidas por la consecución de respuesta viral sostenida (RVS), cercanas al 60% del total de casos tratados[3]. Obviamente, estas respuestas eran mejorables, especialmente en pacientes con genotipo 1, la población más abundante en nuestro entorno, ya que en más del 50% de los pacientes no se producían respuestas al tratamiento. Entre los factores asociados a esta baja tasa de respuesta destacamos los relacionados con el virus (carga viral alta y genotipo) y con los propios pacientes (genotipo CT/TT del gen de la interleucina 28B, resistencia insulínica, obesidad, coinfección por otros virus y fibrosis avanzada)[4-5]. La aparición de la primera generación de los nuevos antivirales que actuaban directamente sobre el ciclo de replicación del virus C, llamados agentes antivirales directos (AAD), supuso un avance espectacular en el incremento de las tasas de curación. En pacientes naive se alcanzaron tasas de RVS del 66-79%. En aquellos que habían fracasado con PegIFN+RBV los resultados también fueron esperanzadores con buenos resultados en pacientes con recaídas: 75-84%, respondedores parciales: 52-61% y en los pacientes con respuesta nula previa (solo telaprevir) 31%[4-8].
La llegada de boceprevir y telaprevir revolucionó el marco farmacológico en esta patología convirtiendo la triple terapia con un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C, en combinación con peginterferon y ribavirina, en el tratamiento de elección para los pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1.
Sin embargo, actualmente estos fármacos han caído en el desuso debido a su perfil de reacciones adversas, su alto coste por RVS en pacientes con fibrosis avanzada y la comercialización de los llamados AAD de segunda generación con unas tasas de respuesta espectaculares y un perfil de reacciones adversas inmejorables[9].
Estos fármacos de segunda generación permiten una disminución de la duración del tratamiento y una monitorización menos compleja que sus antecesores. Por el contrario, el elevado coste y la gran variedad de tratamientos implican una selección cuidadosa de los pacientes a tratar y la elección del tratamiento óptimo para cada individuo[10].
El indudable impacto, tanto asistencial como farmacoeconómico que la llegada de los AAD de segunda generación está teniendo en los centros hospitalarios nos obliga a la optimización y consenso en el uso de estos fármacos y a centrarnos en aspectos hasta ahora poco valorados como los resultados en salud percibidos por los pacientes (conocidos como PRO en lengua inglesa). Este último aspecto va muy ligado a la realización de un seguimiento fármaco-terapéutico individualizado y de calidad, basados en un modelo de atención farmacéutica novedoso. Este modelo conjuga los pilares básicos, como la potenciación de la adherencia y la estratificación en función de la complejidad farmacoterapéutica global, con aspectos relacionados con la calidad de vida y satisfacción, que han cobrado importancia en los últimos años y aportan la experiencia del paciente con su enfermedad y su tratamiento.
Existen estudios donde se mide la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento estándar de peginterferon+Ribavirina ± AAD de primera generación[11,12] pero existen pocos estudios que valoren cómo afecta el tratamiento con AAD de segunda generación, a pesar de ser menos complejos y mejor tolerados, a los resultados en salud percibidos, más concretamente que midan cómo de satisfechos están los pacientes con los nuevos tratamientos.
El objetivo de este estudio es establecer la relación entre la complejidad del tratamiento frente a la hepatitis C y la satisfacción con el mismo.

Método

Estudio observacional, analítico, prospectivo, unicéntrico, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de infección por VHC, mayores de 18 años, que hubieran recibido al menos 4 semanas de tratamiento con AAD y hubieran acudido a la consulta de atención farmacéutica de un hospital general de especialidades entre octubre-2014 y febrero-2016. Se excluyeron a pacientes incluidos en ensayos clínicos durante el periodo de estudio, pacientes con pérdida de seguimiento por cualquier motivo o aquellos que no cumplimentaron el consentimiento informado del mismo.
Se recogieron variables demográficas (edad, sexo), variables relacionadas con la hepatitis C como el genotipo viral y la presencia o no de cirrosis hepática y el estatus previo al inicio del tratamiento clasificándose en naive, respondedor recidivante (RR) o no respondedor (NR) a los tratamientos previos.
La variable principal del estudio fue la valoración de la satisfacción con el tratamiento frente a la hepatitis C, medida a través del cuestionario ESTAR[13] adaptada a la población de pacientes con hepatitis C. Dicho formulario constaba de 10 cuestiones que se contestan en base a una escala Likert entre 0 (nada satisfecho) y 6 (muy satisfecho), de forma que la satisfacción global con el tratamiento para la Hepatitis C osciló entre 0 y 60 puntos. El cuestionario estaba estructurado en dos dimensiones: satisfacción clínica (ítems 1,2,3,9 y 10) y satisfacción con el estilo de vida (ítems 4,5,6,7,8). En el primer apartado se abordaron aspectos sobre la satisfacción con el tratamiento), su eficacia, reacciones adversas y las exigencias que conllevan, si lo recomendaría a otro paciente y si querría continuar con su tratamiento actual. En el apartado relacionado con el estilo de vida se analizaron temas relacionados con la comodidad y flexibilidad del tratamiento, los conocimientos sobre su enfermedad y la adaptación del tratamiento a su forma de vida.). Se realizó también una valoración cualitativa de esta puntuación de satisfacción:<50/ >=50 puntos, baja o alta satisfacción, respectivamente.
Conjuntamente se realizó un análisis de fiabilidad del cuestionario utilizado para valorar la satisfacción cuantitativa de los pacientes con el tratamiento frente a VHC, en un análisis preliminar con los 30 primeros pacientes del estudio y posteriormente con la totalidad de la muestra. Para ello se calculó el índice alfa de Cronbach y se midió el coeficiente de correlación intraclase.
En relación con la farmacoterapia se recogió el tratamiento frente al VHC seleccionado, la medicación concomitante y la RVS.
La combinación de fármacos prescritos se obtuvo mediante el programa de dispensación a pacientes externos del servicio de farmacia (Dominion-Farmatools®) y se clasificó, para su mejor manejo, en tres generaciones de tratamientos. Los de primera generación incluyeron boceprevir y telaprevir, los de segunda generación las combinaciones con sofosbuvir y terapia estándar o sólo con ribavirina y las combinaciones con simeprevir o daclatasvir. Finalmente, los de tercera generación: sofosvubir/ledipasvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.
El tratamiento concomitante se recogió de la aplicación de receta XXI del Sistema Andaluz de Salud. El resto de variables se obtuvieron por consulta informática de la Historia Clínica de Salud Única del paciente.
El índice de complejidad de la farmacoterapia completa prescrita se calculó a través de la aplicación informática MRCI de la universidad de Colorado[14]. Se estimó, asimismo, las puntuaciones para el índice de complejidad específico del tratamiento frente al VHC y el índice complejidad de la medicación concomitante prescrita. Para detectar una diferencia estimada de dos puntos en el índice de complejidad de la medicación específica frente al VHC, entre los dos grupos de pacientes según valoración cualitativa de la satisfacción (baja/alta) a partir del cuestionario ESTAR, se consideró una variabilidad de 4 puntos común a ambos grupos, un error α del 5%, una potencia del 80% y una pérdida esperada del 5%, resultando un tamaño mínimo necesario de 68 pacientes por grupo de satisfacción, 136 en total. Este cálculo cubrió también el estudio del mismo objetivo para el índice de complejidad de la medicación concomitante. Los cálculos se realizan con el programa nQuery Advisor 7.0.
Tras explorar estadísticamente la información recogida se procedió a su descripción. Las variables cuantitativas se expresaron con medias y desviaciones típicas o con medianas y percentiles P_{25} y P_{75} en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes.
Para identificar la complejidad del tratamiento frente al VHC como un marcador de insatisfacción con el mismo, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes, o la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Las diferencias de medias significativas se cuantificaron con intervalos de confianza al 95% y las diferencias entre medianas con intervalos de confianza de Hodges-Lehmann. Para investigar las asociaciones de variables cualitativas con satisfacción sí/no, se aplicó la prueba chi-Cuadrado o los métodos no asintóticos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta.
Por último, se estimó la relación entre la satisfacción total y la obtención de respuesta viral sostenida al tratamiento frente al VHC.
El análisis de los datos se realiza con el programa estadístico IBM SPSS 23.0 para Windows.
El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Sevilla-Sur.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 171 pacientes (83,0% hombres), con una edad media de 52±8,7 años. Las características basales de la población de estudio se indican en la tabla 1.

La media de la puntuación sobre la satisfacción con el tratamiento fue de 47,9±7,54. Teniendo la satisfacción clínica general una media de 24,92±3,66 puntos y la satisfacción con el estilo de vida una media de 19,07±3,61. En la tabla 2 se muestran las puntuaciones de los diferentes ítems de la escala ESTAR adaptada. El 41,5% de los pacientes tuvieron una satisfacción global alta (≥50 puntos) con el tratamiento frente al virus de la hepatitis C.

La fiabilidad del cuestionario completo fue elevada con un alfa de Cronbach de 0,864 (para la media de la satisfacción general fue de 0,771 y de la satisfacción con el estilo de vida del 0,771) y un coeficiente intraclase de 0,843 (satisfacción general 0,729 y con el estilo de vida 0,755).

El 92,5% (n=148) de los pacientes seguidos en el estudio obtuvo RVS frente al 7,5% (n=12) que no la alcanzó. Para el resto de pacientes no fue posible obtener el valor de RVS.

El análisis estadístico demostró la correlación entre el índice de complejidad y la satisfacción (tabla 3). La relación establecida entre el índice de complejidad del tratamiento frente al VHC y la satisfacción determinó que una disminución de 5 puntos en el índice de complejidad del tratamiento para la hepatitis C multiplicaba por cuatro el valor la satisfacción con el tratamiento (p<0,0001). De manera análoga, 12 puntos menos en la puntuación del índice de complejidad de la medicación concomitante permitió duplicar la satisfacción de los pacientes (p=0,028).

Respecto a la complejidad global, un valor de 10 puntos menos en el valor de esta medida menos hizo que se duplicara el valor de la satisfacción percibida (p<0,05).

Por último, respecto a la relación entre la satisfacción y la obtención de RVS, los pacientes con mayores valores de satisfacción presentaron mayor porcentaje de RVS de manera significativa (0,029, Chi cuadrado de Pearson) como se muestra en la tabla 4.

Discusión

Este estudio demuestra como el incremento en la complejidad farmacoterapéutica se asocia a una menor satisfacción con el tratamiento, tanto la global como la específica de la terapia.

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio

Variable	Frecuencia % (n)
Sexo: Hombres	83%(142)
Edad (años)	52±8.7
Genotipo Viral	
1	71,3% (122)
3	12,3% (21)
4	15,2% (26)
Otros	1,2% (2)
Estatus Previo	
Naive	44,4% (76)
Respondedor recidivante	19,3% (33)
No respondedor	34,5% (59)
Otros	1,8% (3)
Cirrosis Hepática	59,6% (102)
Tratamiento prescrito	
Generación 1	17,5% (30)
Generación 2	28,7% (49)
Generación 3	53,8%(92)
Duración del tratamiento	
8S	6,4% (11)
12S	63,7% (109)
24S	17,5% (30)
48S	9,4%(16)
Otros	2,4% (4)

S: Semana; %: porcentaje; n: número de pacientes.

Desde el lanzamiento de las recomendaciones de la American Society of Hospital Pharmacist (ASHP)[15] que instaba a llevar a cabo el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes en función de la complejidad farmacoterapéutica de los mismos, algunos estudios han estado llevando a cabo valoraciones de este parámetro y sus resultados en la carga asistencial[16], los reingresos hospitalarios[17], las discrepancias en la administración de medicación[18] y la adherencia[19]. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que relaciona esta complejidad con los resultados percibidos por los pacientes, en concreto con la satisfacción.

Medir la satisfacción de los pacientes constituye un objetivo de primer orden porque permite conocer directamente la opinión de los mismos acerca de los servicios o tratamientos que reciben, considerándose además como una medida de resultado en salud directa[20]. La preocupación por la satisfacción del paciente está condicionada porque ésta se relaciona significativamente y funcionalmente con conductas de salud específicas (desde el cumplimiento de las prescripciones hasta el seguimiento de los resultados, o incluso, conductas preventivas de la enfermedad). En los últimos años se han desarrollado diferentes herramientas de medición de aspectos relacionados con la calidad de vida en general de los pacientes con hepatitis C como el HCV-PRO[21] con gran consistencia metodológica. Sin embargo, su implantación rutinaria en el seguimiento diario se ve dificultada por la complejidad de su uso. De manera análoga encontramos la herramienta HCVT-sat[22], más sencilla en uso y específica para medir la satisfacción, aunque no evaluada en nuestro entorno sanitario y desarrollado en 2010, donde el escenario farmacoterapéutico no se parecía, en absoluto, al actual.

Diversos estudios han venido a definir que la experiencia del paciente se construye a partir de unos aspectos relacionales y otros funcionales[23-24]. Entre los aspectos relacionales de la experiencia del paciente se incluye el soporte emocional y psicológico, la participación del paciente en la toma de decisiones, la implicación de la familia y los cuidadores, la información clara (y a la medida de las necesidades del pacientes) y la transparencia. Entre los aspectos funcionales se debe tener en cuenta la provisión de servicios efectivos, el manejo de los síntomas en el momento adecuado por profesionales competentes, el ambiente en el que se da la atención y la coordinación y continuidad de cuidados. En este sentido, parece claro que el modelo a llevar a cabo para la optimización del seguimiento farmacoterapéutico al paciente, que incluya la obtención de mejores resultados en salud y mejoría en la satisfacción del paciente, pasa por la expansión del modelo de Selección y estratificación de pacientes con hepatitis C de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)[25] Este modelo permite tener en cuenta no solamente los aspectos farmacoterapéuticos relacionados con la hepatitis C sino la farmacoterapia completa y también variables clínicas, emocionales y el uso de recursos sanitarios. De esa manera, podríamos pasar a valorar no solo la satisfacción sino la "experiencia del paciente", o lo que es lo mismo, el *feedback* de los propios pacientes respecto a lo que está pasando en el transcurso del proceso asistencial. Consideramos que así, este concepto, pasaría a convertirse en uno de los pilares de la evaluación de la calidad asistencial, al mismo nivel que la seguridad o la efectividad, niveles para los que los nuevos tratamientos de la hepatitis C ya están alcanzado cotas máximas. En otros entornos sanitarios, la aportación del farmacéutico especializado en el manejo del sujetos con hepatitis C ha aumentado también la satisfacción del paciente como demuestra el estudio de Martín *et al*[26].

Destacar, por último, la elevada relación que tiene puntuaciones de satisfacción elevadas con la obtención de respuesta viral sostenida en los pacientes del estudio. Aunque es conocido y se ha estudiado para diferentes patologías que una mayor satisfacción de los pacientes se relaciona con mejores resultados en salud, este es el primer estudio que lo demuestra para la hepatitis C, valorando la perspectiva de la complejidad de la farmacoterapia.

Este estudio tiene varias limitaciones, en primer lugar, el cuestionario ESTAR solo ha sido específicamente validado para pacientes VIH. Por ese motivo, se establecieron criterios de fiabilidad del cuestionario estrictos para valorar su utilidad y viabilidad. Además, se desconoce la satisfacción con el tratamiento concomitante previo al inicio de la terapia frente al VHC, ya que la mayoría de estos pacientes no tienen interacción con la farmacia hospitalaria hasta no tener prescrito su terapia frente al VHC.

Por otra parte, no se valoró la adherencia al tratamiento antiviral mediante cuestionarios específicos. No obstante, dado que el seguimiento farmacoterapéutico se realizó en base a un modelo de selección y estra-

Tabla 2. Puntuaciones obtenidas en cada ítem de la escala ESTAR adaptada al VHC

	Puntuación							
	0	1	2	3	4	5	6	n
Ítem 1. ¿Se siente satisfecho con el tratamiento que recibe actualmente?	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,2%)	9 (5,3%)	14 (8,2%)	79 (46,2%)	67 (39,2%)	171 (100%)
Ítem 2. ¿Se siente satisfecho con la eficacia del tratamiento que recibe actualmente, es decir, de cómo su tratamiento está controlando su infección por el VHC?	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (4,7%)	10 (5,8%)	71 (41,5%)	82 (48%)	171 (100%)
Ítem 3. ¿Se siente satisfecho con su tratamiento en relación a los efectos secundarios o molestias asociadas?	2 (1,2%)	7 (4,1%)	4 (2,3%)	20 (11,7%)	56 (32,7%)	32 (18,7%)	50 (29,2%)	171 (100%)
Ítem 4. ¿Se siente satisfecho con las exigencias a las que le obliga su tratamiento actual (en términos de tiempo, de esfuerzo, de dedicación, etc.)?	0 (0%)	3 (1,8%)	17 (9,9%)	10 (5,8%)	29 (17%)	77 (45%)	35 (20,5%)	171 (100%)
Ítem 5. ¿Se siente satisfecho con la comodidad de su tratamiento en relación al número de tomas al día o al número de pastillas que debe tomar cada vez o con la comodidad para llevar las medicinas consigo y poder tomarlas fuera de casa?	0 (0%)	8 (4,7%)	8 (4,7%)	10 (5,8%)	50 (29,2%)	43 (25,1%)	52 (30,4%)	171 (100%)
Item 6. ¿Se siente satisfecho con la flexibilidad de su tratamiento en relación a la hora en que debe tomarla (en términos de margen de tener un margen de tiempo para la toma de medicación), la posibilidad de olvidar (o perder alguna toma) la medicación, de tomar la medicación con o sin alimentos, etc?	0 (0%)	3 (1,8%)	6 (3,5%)	6 (3,5%)	19 (11,1%)	88 (51,5%)	49 (28,7%)	171 (100%)
Ítem 7. ¿Se siente satisfecho con sus conocimientos acerca de la infección por VHC?	0 (0%)	6 (3,5%)	25 (14,6%)	18 (10,5%)	40 (23,4%)	48 (28,1%)	34 (19,9%)	171 (100%)
Ítem 8. ¿Se siente satisfecho de cómo se adapta su tratamiento a su forma de vida?	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,3%)	11 (6,4%)	37 (21,6%)	80 (46,8%)	39 (22,8%)	171 (100%)
Ítem 9. ¿Recomendaría la combinación de medicamentos que está recibiendo a alguna otra persona con VHC?	2 (1,2%)	2 (1,2%)	0 (0%)	15 (8,8%)	49 (28,7%)	57 (33,3%)	46 (26,9%)	171 (100%)
Ítem 10. ¿Cómo se siente de satisfecho con continuar con su tratamiento actual?	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,8%)	17 (9,9%)	79 (46,2%)	72 (42,1%)	171 (100%)

Tabla 3. Correlación entre el índice de complejidad y la satisfacción según cuestionario ESTAR adaptado.

		Correlaciones		
		Satisfacción Total	Satisfacción clínica general	Satisfacción con el estilo de vida
IC VHC	Correlación de Pearson	,430	,415	,018
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,819
IC Medicación Concomitante	Correlación de Pearson	,070	,064	,055
	Sig. (bilateral)	,366	,407	,474
IC global (suma)	Correlación de Pearson	,264	,252	,057
	Sig. (bilateral)	,000	,001	,461

IC: Índice de complejidad; VHC: Hepatitis C; Nivel de Sig: significación (p<0.05)
Correlación de Pearson.

Tabla 4. Relación entre la satisfacción total y la obtención de Respuesta Viral sostenida.

			RVS		Total
			no	sí	
Satisfacción Total en 2 intervalos	<50 (Satisfacción Baja)	Recuento	11	83	94
		% dentro de Satisfacción Total en 2 intervalos	11,7%	88,3%	100,0%
	>=50 (Satisfacción Alta)	Recuento	1	65	66
		% dentro de Satisfacción Total en 2 intervalos	1,5%	98,5%	100,0%
Total		Recuento	12	148	160
		% dentro de Satisfacción Total en 2 intervalos	7,5%	92,5%	100,0%

RVS: Respuesta Viral Sostenida.

tificación de pacientes y potenciando el acto único asistencial y con un modelo que incluye el refuerzo de la misma se consideró que la adherencia estimada fue necesariamente elevada.

Finalmente, se calculó la complejidad farmacoterapéutica en la semana 4 de tratamiento, pudiendo existir alguna variación en la misma a lo largo de la evolución del tratamiento. No obstante, dada las diferencias en cuanto a duración, se estimó que era el punto más homogéneo para conocer esa relación. No existen estudios que hayan valorado el porcentaje de variación en la prescripción médica, en cuanto a tratamientos concomitantes, para este tipo de pacientes en la actualidad.

Futuras líneas de investigación nos permitirán conocer si esta satisfacción se mantiene en pacientes con grados de fibrosis más leves y, teóricamente, menos motivados a recibir tratamiento para su enfermedad hepática. Igualmente, sería necesario conocer si durante el tiempo en tratamiento para la hepatitis C se podría producir una adherencia selectiva al tratamiento y, consecuentemente, la falta del cumplimiento de objetivos para las patologías crónicas concomitantes, en esos pacientes, en el caso de que coexistan. Concretamente, si la mayor o menor satisfacción del usuario se relaciona con menos visitas a urgencias, visitas no programadas y mayor uso de recursos para la autogestión de la enfermedad. Por último, es necesario identificar precozmente aquellos pacientes con niveles de satisfacción bajos para actuar sobre los factores que lo están provocando y aumentar así las probabilidades de curación.

En conclusión, el incremento en la complejidad farmacoterapéutica influye en la satisfacción con el tratamiento y paralelamente en la obtención de respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis C.

Bibliografía

1. Hepatitis C fact sheet. Geneva: World Health Organization. (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en.)
2. Kwo PY *et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010;376(9742): 705-16.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J. Hepatol. 2011;55:245–64.
4. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1195-206.
5. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1207-17.
6. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2405-16.
7. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT *et al.* ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;365(11):1014-24.
8. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2417-28.
9. Vermehren J, Sarrazin C. New HCV therapies on the horizon. Clin Microbiol Infect. 2011;17(2):122-34.
10. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C 2015. Asociación Española para el estudio del Hígado. Disponible en: http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf
11. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Lam B, Hunt S. The patient's journey with chronic hepatitis C from interferon plus ribavirin to interferon- and ribavirin-free regimens: a study of health-related quality of life. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:286–95.
12. Younossi ZM *et al.* Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in Chronic Hepatitis C (CH-C). J. HEPATOL. 2014;60:741–47.
13. Ventura JM, Casado MA, Morales JM, Ortega L, Ibarra O, Escobar I. Psychometric characteristics of the antiretroviral treatment satisfaction scale (ESTAR): ARPAS study (I). Farm Hosp. 2007;31:331-9
14. Electronic Data Capture and Coding Tool for Medication Regimen Complexity. Disponible en: http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/research/researchareas/pages/MRCTool.aspx [Consultado: 01/10/2016]
15. The consensus of the pharmacy practice model summit Am J Health-Syst Pharm. 2011;68:1148-52.
16. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication Regimen Complexity and Number of Medications as Factors Associated With Unplanned Hospitalizations in Older People: A Population-based Cohort Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016;71(6):831-7.
17. Abou-Karam N, Bradford C, Lor KB, Barnett M, Ha M, Rizos A. Medication regimen complexity and readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, pneumonia, and chronic obstructive pulmonary disease. SAGE Open Med. 2016 Feb 19;4:2050312116632426.
18. Patel CH, Zimmerman KM, Fonda JR, Linsky A. Medication Complexity, Medication Number, and Their Relationships to Medication Discrepancies. Ann Pharmacother. 2016;50(7):534-40.
19. Ghimire S, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD, Zaidi ST. Medication Regimen Complexity and Adherence in Haemodialysis Patients: An Exploratory Study. Am J Nephrol. 2016;43(5):318-24.
20. Kleinman L, Mannix S, Yuan Y, Kummer S, L'Italien G, Revicki D. Review of patient-reported outcome measures in chronic hepatitis C. Health Qual Life Outcomes. 2012;7;10:92.
21. Anderson RT, Baran RW, Dietz B, Kallwitz E, Erickson P, Revicki DA. Development and initial psychometric evaluation of the hepatitis C virus-patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument. Qual Life Res. 2014;23(2):561-70.
22. Szeinbach SL, Baran RW, Dietz B, Gazzouola Rocca L, Littlefield D, Yawn BP.Development and validation of the chronic hepatitis C virus treatment satisfaction (HCVTSat) instrument. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(5):573-82.
23. Excellence Framework for Patient Experience. Leadership and strategy. Disponible en http://patientexperienceportal.org/ [Consultado: 26/10/2016].
24. Doyle C, Bell D, Lennox L. Experience as an Aspect of Quality: A Review of the Evidence. NHS: Patient Experience Journal Measures and Metrics (2012). Disponible en: http://patientexperienceportal.org/article/experience-as-an-aspect-of-quality-a-review-of-the-evidence [Consultado: 26/10/2016].
25. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: http://www.farmaciavalmecpv.com/profesionales/vih/?logout=1. [Consultado: 26/10/2016].
26. Martin MT, Faber DM. Patient satisfactiom with the clinical pharmacist and prescribers during hepatitis C virus management. J Clin Pharm Ther. 2016;31. doi: 10.1111/jcpt.12436

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Ruiz-Ramos J, Frasquet J, Poveda-Andrés JL, Romá E, Salavert-Lleti M, Castellanos A, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on critical haematological patients. Farm Hosp. 2017;41(4):479-487.

Ruiz-Ramos J, Frasquet J, Poveda-Andrés JL, Romá E, Salavert-Lleti M, Castellanos A, et al. Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico. Farm Hosp. 2017;41(4):479-487.

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Impact of an antimicrobial stewardship program on critical haematological patients

Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos sobre el paciente crítico hematológico

Jesús Ruiz-Ramos[1], Juan Frasquet[2], José Luis Poveda-Andrés[3], Eva Romá[3], Miguel Salavert-Lleti[4], Álvaro Castellanos[5], Paula Ramírez[5]

[1]Pharmacy Unit. La Fe Healthcare Research Institute (IIS). Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. [2]Microbiology Unit. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. [3]Pharmacy Unit. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. [4]Infectious Disease Unit. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. [5]Intensive Care Unit. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
jrzrms@gmail.com
(Jesús Ruiz-Ramos)

Recibido el 26 de noviembre de 2016;
aceptado el 3 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10709

Abstract

Objective: Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs) have appeared as very useful tools in order to improve the use of antimicrobial agents. The objective of this study is to assess the impact of an ASP on haematological patients hospitalized in an Intensive Care Unit (ICU).

Methods: A quasi-experimental pre-post intervention study, which included haematological patients admitted to an ICU and assessed by the ASP program during 3 years. The impact of the program on patient evolution was assessed by comparison between the previous period and the intervention period in terms of mortality, mean stay, number of re-hospitalizations, and duration of mechanical ventilation for intubated patients.

Results: The ASP team assessed 324 antimicrobial agents in 169 patients; they recommended 121 modifications, including 55 treatment discontinuations. Compared with the pre-intervention period, there were no significant differences in the variables assessed. No variation was observed in colonization by multi-resistant bacteria.

Conclusions: The implementation of an APS on critical haematological patients will lead to a relevant number of treatment modifications, without any impact on the clinical evolution of patients.

Resumen

Objetivo: Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han surgido como herramientas de gran utilidad para mejorar el uso de estos. El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de un PROA sobre pacientes hematológicos ingresados en una unidad de pacientes críticos.

Métodos: Estudio cuasi-experimental pre-post intervención. Se incluyeron pacientes hematológicos ingresados en una unidad de críticos evaluados por el equipo PROA durante 3 años. El impacto del programa sobre la evolución de los pacientes se evaluó mediante la comparación entre el periodo previo y de intervención de la mortalidad, estancia media, número de reingresos y duración de ventilación mecánica en los pacientes intubados.

Resultados: 324 antimicrobianos de 169 pacientes fueron evaluaron por el equipo PROA, recomendando un total de 121 modificaciones, incluyendo 55 suspensiones de tratamiento. Comparados con el periodo pre-intervención, no se observaron diferencias significativas en las variables consideradas. No se observó variación en la colonización por bacterias multirresistentes.

Conclusiones: La implantación de un PROA sobre el paciente crítico hematológico conduce a un número relevante de modificaciones en el tratamiento, sin afectar la evolución clínica de los pacientes.

KEYWORDS
Antimicrobial Stewardship Programs; Haematological disease; Critical patient; Multi-resistant bacteria.

PALABRAS CLAVE
Programas de optimización de antimicrobianos; Enfermedad hematológica; Paciente crítico; Bacterias multirresistentes.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Contribution to scientific literature

Infection management in the haematological patient admitted in an Intensive Care Unit represents a high-complexity challenge. The severe consequences of inadequate treatment on prognosis will frequently lead to the prescription for these patients of multiple antimicrobial agents during long periods of time. However, this situation presents some risks, such as the development of adverse events, and the selection of multi-resistant strains. This article shows our experience after implementing an Antimicrobial Stewardship program for this group of high-complexity patients without any previous experience prescribed. Our outcomes show that antimicrobial prescription for this group of patients presents a major number of opportunities for improvement, and reinforces the need to implement this type of programs in these units.

Introduction

Bacterial or fungal infection is a frequent cause of morbimortality in patients with haematological disease, particularly during neutropenia episodes[1]. In fact, around 20-30% of these patients will develop severe sepsis during their disease[2,3] and up to 7% of patients can develop an invasive fungal infection[4].
The number of patients with immunosuppression has increased significantly during recent years, due to the increase in the number of aggressive treatments for the disease, the increasing number of transplants, and an increase in the age of the population receiving said treatments[5]. The application of these aggressive therapies, chemotherapy toxicity, deep immunosuppression induced during prolonged periods of time, and the development of the graft-against-host disease, will lead to severe complications that entail admitting these patients in Intensive Care Units (ICUs).
During the last decades, there has been a significant increase in bacterial resistances to antimicrobial agents, and this is particularly important in oncohaematological patients. In these units, there has been a particularly relevant increase in resistances of enterobacteriaceae to betalactam antibiotics, and resistances to multiple antimicrobial agents by *Pseudomonas Aeruginosa*[6-8].
In these setting, there has been a boost during recent years of the development of antimicrobial stewardship programs (ASPs), with the aim to optimize and reduce the use of antimicrobial agents; these programs appear as a tool with potential impact in order to reduce or restrict the development of resistances to said agents[9-11]. However, there are still a limited number of studies published about this type of programs on haematological patients.
The purpose of this study is to assess the clinical impact of an ASP on the clinical evolution of haematological patients admitted in a Critical Patient Unit.

Methods

The design of the study was quasi-experimental and pre-post intervention. The ICU where the program was implemented is a medical ICU with 24 beds, in a tertiary hospital with 961 beds, which receives 1735 admissions per year as average, during the 2013-2015 period. This study included all those patients with haematological disease who were admitted to the Critical Patient Unit from October, 2013 to September, 2016.

Work Methodology of the ASP

On October, 2013, an ASP program was implemented in the unit. Summing up, the ASP team is formed by an Intensive Care Specialist with expertise in infection management in critical patients, and a Clinical Pharmacist, supported by a Microbiologist. They assessed three times per week all patients on antibiotic treatment in the unit. In case they found any incidence in prescription, there was a face-to-face intervention with the prescriptor (prospective audit)[12], and there was follow-up of the evolution of the patient involved after the modification by consensus.
The following data were collected from patients included in the study: demographical details, underlying haematological condition, cause of admission to the unit, severity scale at admission (APACHE II), as well as the need for vasoactive agents. For those patients who were admitted due to infection, or who developed infection during admission, the infectious agent responsible was also recorded.
In order to analyze the impact of the program on the clinical evolution of haematological patients in the unit, there was a comparison of mortality within the ICU, days of stay in the unit, the percentage of re-admissions within 30 days after discharge from the unit, as well as the number of days on mechanical ventilation in intubated patients, between the period before the intervention (from October, 2012 and September, 2013), and the intervention period (from October, 2013 to September, 2016).
Additionally, in those patients for whom an intervention was conducted, there was an evaluation of the number of relapses of the infectious condition after the intervention. A relapse of the infectious condition was described as the new presentation of the infectious episode that required the re-introduction of the antimicrobial agent withdrawn, or the modification of the dosing regimen after the intervention by the ASP, within 72 hours after said intervention.
In order to determine the impact of the program on the colonization and infection by multi-resistant bacteria (MRB), there was an assessment of the evolution of the number of patients with new MRB colonization during their stay at the unit (defined as the presence of a new MRB after > 48 hours of stay in the unit), as well as the number of hospital infections caused by these during the same period. There was an analysis of epidemiological surveillance twice a week, in order to detect MRB colonization, through rectal and oropharyngeal cultures, and bronchial aspiration culture for intubated patients. At the same time, there was a record of the use of antimicrobial agents in the unit per year during the period of the study.
The statistical analysis was conducted through the Stata v.13.0 program. Comparison of variables between the pre and post intervention groups was performed through parametric tests (Fischer, Student's t) or non-parametric tests (χ^2, Mann-Whitney's U), according to the normality analysis of the sample. Mortality at 30 days of admission in the unit was analyzed with Cox Regression.
The study was approved by the Hospital Ethics Committee.

Results

During the period of the study, the ASP team evaluated 324 antimicrobial agents in 169 haematological patients. The characteristics of the patients reviewed are defined in table 1.
After treatment review, there were 121 treatment modifications. The recommendations by the ASP team appear in table 2. The majority of recommendations (82.6%) were accepted by the physicians in charge. A relapse in the infectious condition was only observed in three patients (2.5%) after the proposed withdrawal of the antimicrobial agent, and treatment had to be re-initiated. The evolution in the use of antimicrobial agents after the ASP implementation in the unit appears in figure 1.
The clinical evolution of patients during the pre and post-intervention periods appears in table 3. No significant differences were observed in terms of mean stay, mortality within ICU, or the proportion of haematological patients re-admitted to the unit. Likewise, no significant reduction was observed in mortality at 30 days of admission during the intervention period (HR: 0.893; p=0.669). There were no differences in the duration of mechanical ventilation for intubated haematological patients.
Regarding the period before the intervention, we did not observe a significant reduction in the percentage of new MRB colonizations during their stay at the unit. There were no significant differences between both periods in the number of hospital infections in this group of patients.

Discussion

The results of this study show that the implementation of an ASP based on prospective audit in a critical patient unit will entail a relevant number of interventions on antimicrobial prescription, including a major number of treatment discontinuations, without representing a negative impact on the clinical evolution of haematological patients in the unit.
Infection management in haematological patients represents one of the great challenges for Intensive Care Specialists. The impact of an adequate selection of antimicrobial agent on the survival of these patients, as well as the high percentage of episodes without microbiological isolation, lead to the usual practice of prescribing broad spectrum antimicrobial agents for this group of patients[13]. However, there will often be a lack of coincidence between treatment selection or duration and the clinical evidence available, and this will favour an increase in the risk of toxicity, costs, and MRB selection.

Table 1. Characteristics of haematological patients hospitalized in the unit

	Pre-Intervention	Intervention		
	Oct-12 to Sep-13	Oct-13 to Sep-14	Oct-14 to Sep-15	Oct-15 to Sep-16
No. of haematological patients hospitalized	68	55	56	58
Age (years) (Mean; SD)	55.5 (11.9)	54.7 (12.4)	49.0 (14.1)	48.6 (13.4)
Male (%)	43 (63.2)	31 (56.3)	22 (39.3)	29 (50.0)
APACHE-II (Median; IQR)	23 (21-26)	21 (18-25)	22 (19-26.5)	23 (21-25)
Haematological Disease (%)				
Acute Myeloid Leukemia	34 (50.0)	21 (38.2)	23 (41.0)	29 (50.0)
Acute Lymphoblastic Leukemia	5 (7.4)	9 (16.4)	9 (16.1)	8 (13.8)
Multiple Myeloma	5 (7.4)	4 (7.2)	5 (8.9)	1 (1.8)
Lymphoma	15 (22.0)	7 (12.7)	8 (14.3)	10 (17.2)
Other	9 (13.2)	14 (25.5)	11 (19.7)	10 (17.2)
Cause for Admission (%)				
Acute Respiratory Failure	34 (50.0)	25 (45.4)	23 (41.0)	21 (42.0)
Sepsis/Septic Shock	18 (26.5)	16 (29.1)	17 (33.4)	23 (46.0)
Other	16 (23.5)	14 (25.5)	16 (28.6)	2 (4.0)
Patients on mechanical ventilation (%)	29 (42.6)	22 (40.0)	12 (21.8)	20 (40.0)
Patients with vasoactive drugs (%)	31 (45.6)	28 (50.9)	24 (42.8)	29 (50.0)
Patients with active infection during admission (%)	61 (89.7%)	50 (90.9%)	49 (87.5%)	53 (91.4%)
Agent causing the infection (%)				
Not isolated	21 (34.4)	15 (30.0)	14 (28.6)	16 (30.2)
Pseudomonas aeruginosa	19 (31.1)	18 (36.0)	21 (42.9)	22 (41.5)
Invasive Fungal Infection	8 (13.1)	7 (14.0)	8 (16.3)	9 (17.0)
Enterobacteriaceae	12 (19.7)	7 (14.0)	4 (8.2)	6 (11.3)
Other	3 (4.9)	3 (6.0)	2 (4.1)	2 (3.8)

Table 2. Interventions by the ASP.

Type of intervention (%)	n=121
Treatment discontinuation	55 (45.4)
Dose modification	21 (17.4)
Antibiotic de-escalation	19 (15.7)
Pharmacokinetic monitoring	20 (16.5)
New treatment initiation	6 (5.0)
Antimicrobial agents with intervention (%)	
Carbapenem	21 (17.3)
Azoles	18 (14.9)
Linezolid	18 (14.9)
Aminoglycosides	12 (9.9)
Echinocandins	8 (6.6)
Quinolones	6 (5.0)
Other	38 (31.4)

It is widely known that the use of antimicrobial agents entails an increase in the selection and infection by multi-resistant strains[14-16]. In haematological patients, the need for a frequent use of antimicrobial agents has led to an alarming increase in resistance to these agents, particularly for Gram negative bacteria[8]. In fact, various authors have linked the infection by multi-resistant strains with bad prognosis for these patients[17,18].

Similarly to other published experiences about the implementation of ASP programs in Critical Care Units[19-22], the most frequent intervention was the discontinuation of antimicrobial agents prescribed empirically. In patients with neutropenia, the potential infection by multi-resistant strains, as well as the difficulty to identify the germ causing said infection, will often lead to the use of broad-spectrum antimicrobial coverage, often during prolonged periods of time. In these patients, it is very important to discontinue treatment once the germ causing the infection has been identified, as well as when they have recovered from neutropenia, in order to prevent the selection and colonization by multi-resistant strains.

On the other hand, it is worth highlighting the work conducted in terms of dose adjustment and pharmacokinetic monitoring of antimicrobial agents. It has been demonstrated that the optimization of the pk/pD parameters will be a key factor in order to ensure an adequate exposure to antimicrobial agents, thus reducing the possibility of therapeutic failure, resistance development, and presence of adverse effects associated with the treatment[23].

In this study, it has not been observed that the introduction of an ASP in the unit led to a reduction in the number of patients colonized by MRB. The implementation of this type of programs represents a significant reduction in the use of antimicrobial agents, and this could have a significant impact on the pressure of colonization by MRB and other opportunistic

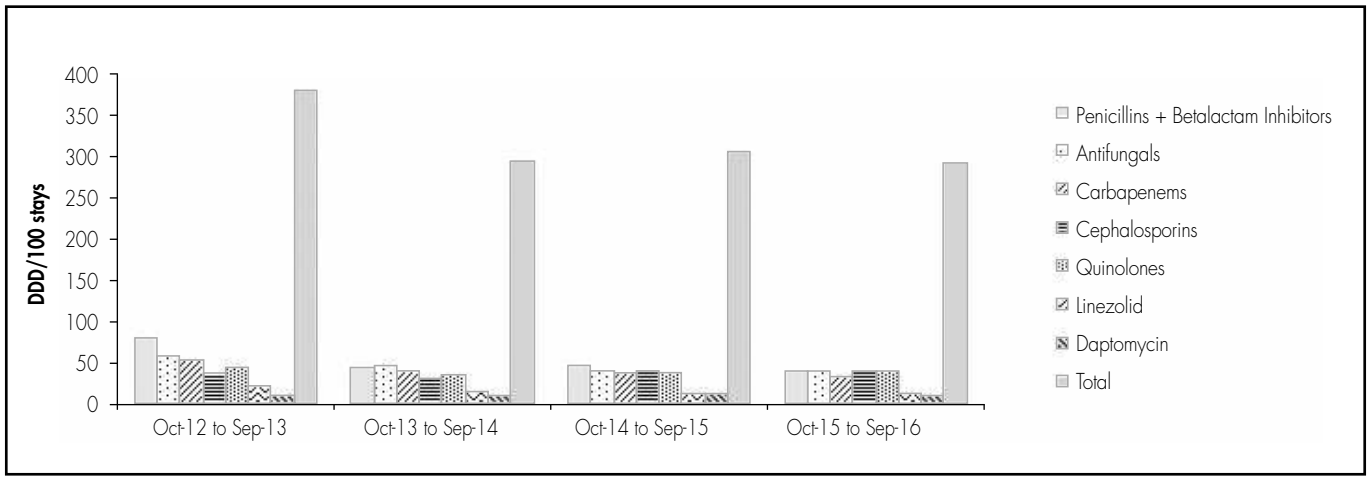


Figure 1. *Evolution in the use of antimicrobial agents in the unit.*

pathogens[24,25]. However, it must be considered that the transmission of MRB between patients through healthcare professionals represents the main source of colonization in patients admitted to Critical Care Units[26]. Not being able to identify which patients presented colonization by transmission is a limitation in this study. Regardless of this, various authors have associated the implementation of these programs with a lower incidence of colonization by MRB[27]. Given the existing link between colonization and infection in Critical Care Units[14,16], we consider that this type of programs, in coordination with programs for prevention of hospital infection, will be essential in order to minimize the incidence of infections by multi-resistant strains. On the other hand, the limited number of hospital infection cases in this group of patients has prevented us from assessing the impact of the program on the incidence of hospital infection. It will be necessary to conduct comparative studies with a higher number of patients, in order to evaluate this hypothesis adequately.

It is worth highlighting that, unlike what has been published for other groups of patients[9,28] the implementation of the ASP program has not represented a reduction in mean stay or mortality. So far, there have been few studies analyzing the impact of this type of programs on the clinical evolution of critical patients. Elliggsen *and cols*[29], in their prospective study with 1-year intervention, observed that the implementation of an ASP program focused on specific antimicrobial groups achieved a reduction in their use, as well as the incidence of infection by C *difficile*, but there was no reduction in hospital stay or mortality. Taggart *and cols*[30] also described the impact of an ASP program in a medical-surgical ICU. After one year of intervention, they did not observe significant reductions in mean stay and mortality. In this study, the authors reached the conclusion that studies with longer duration are necessary in order to assess the impact of the ASP on clinical evolution and resistances.

On the other hand, the haematological patient admitted to ICU presents a high complexity management, and their prognosis depends to a high extent on the fast intervention by specialists[31]; therefore, it will be difficult for this type of programs to have any effect on the clinical evolution of this group of patients at short term. However, we have observed a trend towards the reduction in the number of re-admissions to the unit since the program was implemented, and this leads us to think that an adequate selection and dose adjustment of treatment could have a positive impact on their evolution at mid-long term.

This study presents certain limitations. First of all, the results of the pre and post-intervention analysis could be influenced by other factors besides the intervention, which could modify the evolution of the patients in the unit, including changes in admission criteria, implementation of new programs for hospital infection control, or modifications in treatment protocols. Throughout the intervention period, various strategies have been set up with the objective of reducing the spread of MRB, including programs of active surveillance for handwashing, the incorporation of chlorhexidine to patients' daily hygiene, as well as the use of silver-ion impregnated parabens. However, none of these strategies has demonstrated any clinical impact on patients in our unit, beyond a reduction in the incidence of MRB colonization. The measures included in the Bacteremia Zero and Pneumonia Zero programs[32] have demonstrated a positive impact on patients admitted to Spanish ICUs. However, these measures had been implemented in the unit before the

Table 3. Impact of the ASP program on clinical results of patients.

	Pre-Intervention Oct-12 to Sep-13	Intervention Oct-13 to Sep-14	p
Days with mechanical ventilation[1] (Mean; SD)	8.3 (2.3)	4.7 (0.7)	0.156
Days of stay at ICU (Mean; SD)	6.9 (7.4)	6.7 (7.7)	0.887
No. of patients deceased at ICU (%)	30 (44.1)	78 (45.9)	0.834
No. of re-admissions (%)	10 (14.7)	12 (7.4)	0.051
No. of patients colonized with MRB[2] (%)	13 (19.1)	30 (17.8)	0.800
No. of patients with hospital infection (%)	3 (4.4)	7 (4.1)	0.928
Pneumonia associated with mechanical ventilation	0	1	*
Bacteremia associated with catheter	2	3	*
Urinary tract infection	1	2	*
Infection by *Clostridium difficile*	0	1	*

[1]In patients with mechanical ventilation; [2]MRB=Multi-Resistant Bacteria.

period of the study. It is worth highlighting that in our unit, no significant changes have been conducted during the period of intervention in terms of admission criteria or protocols for infection treatment in this type of patients; we have not found any significant changes in the severity criteria of haematological patients admitted to the unit. On the other hand, slight variations have been found regarding the type of underlying haematological disease in patients admitted to our unit. However, as previously discussed, the prognosis of haematological patients admitted to a Critical Care Unit will depend to a high extent on a fast and adequate clinical intervention[30], beyond the haematological disease itself.

Summing up, the intervention of an ASP on critical haematological patients will achieve an optimization in antimicrobial treatment, without any negative consequences on patient evolution; it appears as a very valuable tool in order to reduce the selection of multi-resistant strains.

Bibliography

1. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, *et al.* Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents. 2007;30.
2. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, *et al.* Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. J Infect. 2011;62(1):26-33.
3. Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouterâa W, Kacem K, *et al.* Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. Hematol Amst Neth. 2010;15(1):28-32.
4. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356(4):348-59.
5. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. Drugs. 2007;67(11):1567-601.
6. Tatarelli P, Mikulska M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. Future Microbiol. 2016;11:767-80.
7. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Special Populations: Solid Organ Transplant Recipients, Stem Cell Transplant Recipients, and Patients with Hematologic Malignancies. Virulence. 2016;28:1-12.
8. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. Leuk Lymphoma. 2016;57(10):2245-58.
9. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, *et al.* Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(10):1209-28.
10. Luyt C-E, Bréchot N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Crit Care Lond Engl. 2014;18(5):480.
11. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, *et al;* GEIH-SEIMC; SEFH; SEMPSPH. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. Farm Hosp 2012;36:33.e1-30.
12. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. Virulence. 2013;4(2):151-7.
13. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. Leuk Lymphoma. 2016;57(10):2245-58.
14. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Virtzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, *et al.* Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: a matched case control study. J Antimicrob Chemother. 2007;60(5):1124-30.
15. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):1028-33.
16. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(12):1099-106.
17. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, *et al.* Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. J Antimicrob Chemother. 2011;66(3):657-63.
18. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, *et al.* Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(3):320-6.
19. Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting–a review and critical appraisal of the literature. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14220.
20. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, *et al.* A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. Clin Infect Dis. 2016;62(8):1009-17.
21. Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, *et al.* An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. Crit Care. 2012;16(6):R216.
22. Candeloro CL, Kelly LM, Bohdanowicz E, Martin CM, Bombassaro AM. Antimicrobial use in a critical care unit: a prospective observational study. Int J Pharm Pract. 2012;20(3):164-71.
23. Lodise TP, Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. Crit Care Clin. 2011;27(1):1-18.
24. Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, *et al.* Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;pii:S0213-005X(16)30002-7
25. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EGY, Tambyah PA. A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. BMC Infect Dis. 2014;14:615.
26. Russotto V, Cortegiani A, Raineri SM, Giarratano A. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. J Intensive Care 2015;3:54.
27. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. Am J Infect Control. 2012;40(6):526-9.
28. Güerri-Fernández R, Villar-García J, Herrera-Fernández S, Trenchs-Rodríguez M, Fernández-Morato J, Moro L, *et al.* An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. . Rev Esp Quimioter. 2016;29:119-21.
29. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A *et al.* Audit and feedback to reduce broad spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:354-61.
30. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. BMC Infect Dis. 2015;15:480.
31. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, *et al.* Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium–A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. J Clin Oncol. 2013;31:2810-8.
32. Montero JG, Lerma FÁ, Galleymore PR, Martínez MP, Rocha LÁ, Gaite FB, *et al.* Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. Crit Care. 2015;16;19:114.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

El manejo de la infección en el paciente hematológico que ingresa en una unidad de pacientes críticos constituye una desafío de gran complejidad. Las graves implicaciones de un tratamiento inapropiado sobre el pronóstico hace que en este grupo de pacientes sea frecuente la prescripción de múltiples antimicrobianos durante largos periodos de tiempo. No obstante, esta situación no esta exenta de riesgos, entre los que se encuentran la aparición de eventos adversos y la selección de cepas multirresistentes. En este artículo mostramos nuestra experiencia tras la implantación de un programa tipo *"antimicrobial stewardship"* en este grupo de pacientes de gran complejidad y sin experiencia previa descrita. Nuestro resultados muestran que en este grupo de pacientes la prescripción de antimicrobianos está sujeta un número importante de oportunidades de mejora y refuerza a necesidad de implantación de este tipo de programas en estas unidades.

Introducción

En los pacientes con enfermedad hematológica, la infección bacteriana o fúngica es una causa frecuente de morbi-mortalidad, especialmente durante los episodios de neutropenia[1]. De hecho, entre un 20-30% de estos pacientes desarrolla cuadros de sepsis grave durante su enfermedad[2,3] y hasta 7% de los pacientes pueden desarrollara una infección fúngica invasora[4].

El número de pacientes con inmunosupresión se ha incrementado notablemente durante los últimos años, debido el aumento en el número de tratamientos agresivos para la curación de la enfermedad, el aumento en el número trasplantes y el aumento de la edad de la población que recibe dichos tratamientos[5]. La aplicación de estas terapias agresivas, la toxicidad de la quimioterapia, la profunda inmunosupresión inducida durante periodos prolongados de tiempo y la aparición de enfermedad injerto contra huésped conducen a complicaciones graves que conllevan al ingreso de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Durante las últimas décadas, el aumento de resistencias bacterianas a antimicrobianos se ha incrementado de forma notable, siendo particularmente importante en los pacientes onco-hematológicos. En estas unidades ha sido especialmente relevante el incremento de resistencias de enterobacterias a antibióticos betalactámicos y las resistencias a múltiples antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa*[6-8].

En este contexto, durante los últimos años se ha potenciado el desarrollo de programas de optimización de antimicrobianos (PROA), destinados a optimizar y reducir el consumo de antimicrobianos, presentándose como una herramienta con impacto potencial para reducir o limitar el avance de las resistencias a los mismos[9-11]. No obstante, los estudios publicados sobre el papel de este tipo de programas sobre el paciente hematológico aún son limitados.

El propósito del presente estudio es evaluar el impacto clínico de un PROA sobre la evolución clínica de los pacientes hematológicos ingresados en una unidad de pacientes críticos.

Métodos

Se diseñó un estudio cuasi-experimental pre-post intervención. La UCI en donde se instauró el programa es una UCI médica de 24 camas, de un hospital terciario con 961 camas, recibiendo una media anual de 1.735 ingresos en el periodos 2013-2015. Para el presente estudio, se incluyeron aquellos pacientes con enfermedad hematológica que ingresaron en la unidad de pacientes críticos durante el periodo Octubre de 2013 a Septiembre de 2016.

Tabla 1. Características de los pacientes hematológicos ingresados en la unidad.

	Pre-Intervención		Intervención	
	Oct-12 a Sep-13	Oct-13 a Sep-14	Oct-14 a Sep-15	Oct-15 a Sep-16
N° pacientes hematológicos ingresados	68	55	56	58
Edad (años) (Media; DE)	55,5 (11,9)	54,7 (12,4)	49,0 (14,1)	48,6 (13,4)
Hombres (%)	43 (63,2)	31 (56,3)	22 (39,3)	29 (50,0)
APACHE-II (Mediana; RIQ)	23 (21-26)	21 (18-25)	22 (19-26,5)	23 (21-25)
Enfermedad hematológica (%)				
Leucemia Mieloide Aguda	34 (50,0)	21 (38,2)	23 (41,0)	29 (50,0)
Leucemia Linfoblástica Aguda	5 (7,4)	9 (16,4)	9 (16,1)	8 (13,8)
Mieloma Múltiple	5 (7,4)	4 (7,2)	5 (8,9)	1 (1,8)
Linfoma	15 (22,0)	7 (12,7)	8 (14,3)	10 (17,2)
Otros	9 (13,2)	14 (25,5)	11 (19,7)	10 (17,2)
Causa de Ingreso (%)				
Insuficiencia respiratoria aguda	34 (50,0)	25 (45,4)	23 (41,0)	21 (42,0)
Sepsis/Shock Séptico	18 (26,5)	16 (29,1)	17 (33,4)	23 (46,0)
Otros	16 (23,5)	14 (25,5)	16 (28,6)	2 (4,0)
Pacientes con ventilación mecánica (%)	29 (42,6)	22 (40,0)	12 (21,8)	20 (40,0)
Pacientes con fármacos vasoactivos (%)	31 (45,6)	28 (50,9)	24 (42,8)	29 (50,0)
Pacientes con infección activa durante el ingreso (%)	61 (89,7%)	50 (90,9%)	49 (87,5%)	53 (91,4%)
Agente responsable de la infección (%)				
No aislamientos	21 (34,4)	15 (30,0)	14 (28,6)	16 (30,2)
Pseudomonas aeruginosa	19 (31,1)	18 (36,0)	21 (42,9)	22 (41,5)
Infección fúngica invasora	8 (13,1)	7 (14,0)	8 (16,3)	9 (17,0)
Enterobacterias	12 (19,7)	7 (14,0)	4 (8,2)	6 (11,3)
Otros	3 (4,9)	3 (6,0)	2 (4,1)	2 (3,8)

Metodología de trabajo del PROA

En Octubre de 2013, se instauró un programa PROA en la unidad. En resumen, el PROA está formado por una intensivista experta en el manejo de la infección en el paciente crítico y un farmacéutico clínico, con el apoyo de un microbiólogo evaluaban tres veces por semana todos los pacientes en tratamiento antibiótico de la unidad. En el caso de encontrar alguna incidencia en la prescripción, se realizó una intervención cara a cara con el prescriptor (auditoría prospectiva)[12], siguiendo la evolución del paciente implicado tras modificación consensuada.

De los pacientes incluidos en el estudio, se registraron datos demográficos, enfermedad hematológica de base, motivo de ingreso en la unidad, escala de gravedad al ingreso (APACHE II), así como necesidad de fármacos vasoactivos. En aquellos pacientes que ingresaron por causa infecciosa o que desarrollaron infección durante el ingreso, se registró el agente infeccioso responsable del mismo.

Para analizar el impacto del programa sobre la evolución clínica de los pacientes hematológicos en la unidad se comparó en el periodo previo a la intervención (Octubre 2012-Septiembre 2013) y el periodo intervención (Octubre 2013-Septiembre 2016) la mortalidad intra UCI, los días de estancia en la unidad, el porcentaje de reingresos los 30 días posteriores al alta de la unidad, así como los día de ventilación mecánica en los pacientes intubados.

Así mismo, en aquellos pacientes en los que se realizó intervención, se determinó el número de recaídas del proceso infeccioso posteriores a la intervención. Se describió como recaída del proceso infeccioso como la reaparición del cuadro infeccioso que requirió la re-introducción del antimicrobiano retirado o modificación de la pauta realizada tras la intervención del PROA durante las 72 h posteriores a la intervención.

Para determinar el impacto del programa sobre la colonización e infección por bacterias multirresistentes (BMR), se determinó la evolución del número de pacientes con nueva colonización por BMR durante su estancia en la unidad (definida como aparición de una nueva BMR tras > 48h de estancia en la unidad), así como el número de infecciones nosocomiales causadas por los mismos durante el mismo periodo. El análisis de vigilancia epidemiológica para detectar colonización por BMR se realizó dos veces por semana, mediante cultivos rectal, y orofaríngeo y cultivo de aspirado bronquial en los pacientes intubados. Así mismo, se recogió el consumo anual de antimicrobianos en la unidad durante el periodo de estudio.

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Stata v.13.0. La comparación de las variables entre el grupo pre y post intervención se llevó a cabo mediante pruebas paramétricas (Fischer, t de Student) o no paramétricas (χ^2, U de Mann-Whitney) de acuerdo al análisis de normalidad de la muestra. La mortalidad a los 30 días de ingreso en la unidad se analizó mediante regresión de Cox.

El estudió contó con la aprobación del Comité de Ética de del Hospital.

Tabla 2. Intervenciones realizadas por el equipo PROA.

Tipo de intervención (%)	n=121
Suspensión de tratamiento	55 (45,4)
Modificación de dosis	21 (17,4)
Desescalada antibiótica	19 (15,7)
Monitorización farmacocinética	20 (16,5)
Inicio nuevo tratamiento	6 (5,0)
Antimicrobianos con intervención (%)	
Carbapenem	21 (17,3)
Azoles	18 (14,9)
Linezolid	18 (14,9)
Aminoglucósidos	12 (9,9)
Equinocandinas	8 (6,6)
Quinolonas	6 (5,0)
Otros	38 (31,4)

Resultados

Durante el periodo de estudio, 324 antimicrobianos de 169 pacientes hematológicos fueron evaluaron por equipo PROA. Las características de los pacientes revisados se encuentran definidos en la tabla 1.

Tras la revisión de tratamiento, se produjeron 121 modificaciones en el tratamiento. Las recomendaciones dadas por el equipo PROA se incluyen en la tabla 2. La mayoría de las recomendaciones (82,6%) fueron aceptadas por los médicos responsables. Únicamente en tres pacientes (2,5%) se observó una recaída del proceso infecciosos tras la retirada propuesta del antimicrobianos, debiéndose reinstaurar el tratamiento. La evolución del consumo de antimicrobianos tras la implantación del PROA en la unidad de se muestra en la figura 1.

La evolución clínica de los pacientes durante los periodos pre y post-intervención se encuentran reflejados en la tabla 3. No se observaron diferencias significativas en la estancia media, mortalidad intra-UCI o en el porcentaje de reingresos de pacientes hematológicos en la unidad. Así mismo, no se observó una reducción significativas en la mortalidad a los 30 días de ingreso durante el periodo de intervención (HR:0,893; p=0.669). Tampoco se encontraron diferencias en la duración de ventilación mecánica en aquellos pacientes hematológicos intubados.

Respecto al periodo previo de intervención, no observamos una reducción significativa en el porcentaje de nuevas colonizaciones por BMR durante su estancia en la unidad. Tampoco se observaron diferencias significativas en el número de infecciones nosocomiales en este grupo de pacientes entre ambos periodos.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la implantación de un PROA basado en auditoría prospectiva en una unidad de pacientes críticos conllevan a un número relevante de intervenciones sobre la prescripción de antimicrobianos, incluyendo un importante número de suspensiones de tratamiento, sin que esto suponga un impacto negativo sobre la evolución clínica de los pacientes hematológicos ingresados en la unidad.

El manejo de la infección en el paciente hematológico constituye uno de los grandes retos para los intensivistas. El impacto de una adecuada elección del antimicrobiano sobre la supervivencia de estos pacientes así como elevado porcentaje de episodios sin aislamiento microbiológico hacen que la utilización de antimicrobianos de amplio espectro sean una práctica habitual en este grupo de pacientes[13]. No obstante, en muchas ocasiones la selección o duración del tratamiento no se corresponde con la evidencia clínica disponible y contribuye a un aumento del riesgo de toxicidad, costes y selección de BMR. Es ampliamente conocido que el empleo de antimicrobianos conlleva un incremento en la selección e infección por cepas multirresistentes[14-16]. En el paciente hematológico, la necesidad de utilización frecuente de antimicrobianos ha conducido a un incremento preocupante de la resistencia a antimicrobianos, especialmente para las bacterias Gram negativas[8]. De hecho, varios autores han relacionado la infección por cepas multirresistentes y un mal pronósticos en estos pacientes[17,18].

Al igual que en otras experiencias publicados sobre la implantación de programas PROA en las unidades de críticos[19-22], la intervención más frecuentemente realizada fue la suspensión de antimicrobianos pautados de forma empírica. En el paciente neutropénico, la posibilidad de infección por cepas multirresistentes así como la dificultad para identificar el germen responsable de la misma obliga a la utilización de una cobertura antimicrobiana de amplio espectro, en muchas ocasiones durante periodos prolongados. En estos pacientes la suspensión de tratamientos una vez identificado el germen responsable de la infección, así como una vez recuperados de la neutropenia resulta clave para evitar la selección y colonización cepas multirresistentes.

Por otro lado, cabe destacar la labor realizada en al ajuste de dosificaciones y monitorización farmacocinética de los antimicrobianos. Se ha demostrado que la optimización de los parámetros pk/pD resulta clave para asegurar una adecuada exposición del antimicrobianos, minimizando la posibilidad

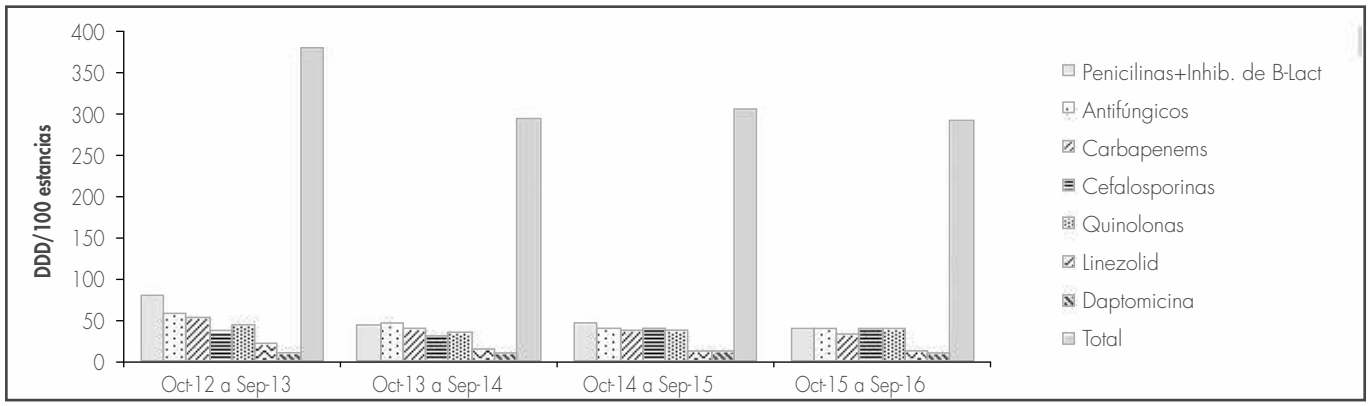


Figura 1. *Evolución en el consumo de antimicrobianos en la unidad.*

Tabla 3. Impacto del programa PROA sobre el resultado clínica de los pacientes.

	Pre-Intervención Oct-12 a Sep-13	Intervención Oct-13 a Sep-14	p
Días de ventilación mecánica[1] (Media; DE)	8,3 (2,3)	4,7 (0,7)	0,156
Días de estancia en UCI (Media; DE)	6,9 (7,4)	6,7 (7,7)	0,887
N° pacientes fallecidos en UCI (%)	30 (44,1)	78 (45,9)	0,834
N° de readmisiones (%)	10 (14,7)	12 (7,4)	0,051
N° Pacientes colonizados con BMR[2] (%)	13 (19,1)	30 (17,8)	0,800
N° de pacientes con infección nosocomial (%)	3 (4,4)	7 (4,1)	0,928
Neumonía asociada a ventilación mecánica	0	1	*
Bacteremia relacionada con catéter	2	3	*
Infección del tracto urinario	1	2	*
Infección por *Clostridium difficile*	0	1	*

[1]En pacientes con ventilación mecánica; [2]BMR=Bacteria Multirresistente

de fracaso terapéutico, génesis de resistencias y aparición de efectos adversos asociados al tratamiento[23].

En este estudio, no se ha observado que la introducción de un PROA en la unidad ha disminuido el número de pacientes colonizados por BMR. La implantación de este tipo de programas supone una reducción considerable del consumo de antimicrobianos, lo que podría afectar considerablemente a la presión de colonización por BMR y otros patógenos oportunistas[24,25]. No obstante, se ha de considerar que la transmisión de BMR entre pacientes a través de los profesionales sanitarios constituye la principal fuente de colonización en los pacientes ingresadas en las unidades de críticos[26]. El no poder identificar qué pacientes presentaron colonización por transmisión es una limitación de este estudio. A pesar de ello, varios autores han relacionado la implantación de estos programas con una menor incidencia de colonización por BMR[27]. Dada la relación existente entre colonización e infección en las unidades de críticos[14,16], consideramos que este tipo de programas, en coordinados con los programas de prevención de infección nosocomial, resultan imprescindibles para minimizar la incidencia de infecciones por cepas multirresistentes. Por otro lado, el reducido número de casos de infección nosocomial en este grupo de pacientes ha impedido evaluar el impacto del programa la sobre la incidencia de infección nosocomial. Son necesarios estudios comparativos con un mayor número de pacientes para evaluar correctamente esta hipótesis. Cabe destacar que, a diferencia de lo publicado para otros grupos de pacientes[9,28] la implantación del programa PROA no ha supuesto una disminución en la estancia media o en la mortalidad. Hasta las fecha, son reducidos los estudios que han analizado el impacto de este tipo de programas sobre la evolución clínica de los pacientes críticos. Elliggsen y cols[29], un estudio prospectivo de un año de intervención observó que la implantación de programa PROA centrado en ciertos grupos de antimicrobianos conseguía reducir el consumo de los mismos, así como la incidencia de infección por C *difficile*, pero no se encontró reducción en la estancia hospitalaria ni en la mortalidad. Taggart y cols[30] también describieron el impacto de un programa PROA en una UCI médica quirúrgica. Tras un año intervención, no observaron diferencias significativas en la estancia media y mortalidad. En este estudio, los autores concluyeron que es necesario estudios más duraderos para evaluar el impacto del PROA sobre la evolución clínica y las resistencias.

Por otro lado, el paciente hematológico que ingresa en UCI es un paciente de gran complejidad en el manejo, y su pronóstico depende en gran medida de una rápida intervención de los especialistas[31], por lo que resulta complicado que este tipo de programas puedan tener un efecto sobre la evolución clínica de este grupo de pacientes a corto plazo. Sin embargo, si hemos observado una tendencia al reducción en el número de reingresos en la unidad a partir de la implantación del programa, lo que nos mueve a pensar que una adecuada selección y ajuste de dosificación de tratamiento podría tener un impacto positivo en su evolución a medio-largo plazo.

El estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, los resultados de los análisis pre y post-intervención pueden verse influenciados por otros factores además de la propia intervención que pueden modificar la evolución de los pacientes en la unidad, incluyendo cambios en los criterios de admisión, implementación de nuevos programas de control de la infección nosocomial o modificaciones en los protocolos de tratamiento. A lo largo del periodo de intervención, varias estrategias se han puesto en marcha con el objetivo de reducir la diseminación de BMR, incluyendo programas de vigilancia activa de lavado de manos, incorporación de clorhexidina al lavado diario de pacientes así como el uso de parabanes impregnando en ion plata. No obstante, ninguna de estas estrategias ha demostrado tener un impacto clínico sobre los pacientes de nuestra unidad, más allá de reducir la incidencia de colonización por BMR. Las medidas incluidas dentro de los programas Bacteremia Zero y Neumonía Zero[32] si han demostrado tener un impacto

positivo en los pacientes admitidos en las UCIs españolas. No obstante, estas medidas se implementaron en la unidad antes del periodo de estudio. Cabe destacar que en nuestra unidad, durante el periodo de intervención no se han producido cambios sustanciales en los criterios de ingreso ni en los protocolos de tratamiento de infección en este tipo de pacientes ni hemos encontrado cambios significativos en los criterios de gravedad de los pacientes hematológicos admitidos en la unidad. Por otro lado, se han encontrado pequeñas variaciones en el tipo de enfermedad hematológica de base en los pacientes que ingresan en nuestra unidad. No obstante, como se ha comentado anteriormente, el pronósticos del paciente hematológico que ingresa en una unidad de críticos depende en gran medida de una rápida y adecuada intervención clínica[30], más allá de la propia enfermedad hematológica.

En resumen, la intervención de un PROA sobre el paciente crítico hematológico consigue optimizar el tratamiento antimicrobiano sin repercusiones negativas sobre la evolución del paciente, mostrándose como una herramienta de gran valor para reducir la selección de cepas multirresistentes.

Bibliografía

1. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, *et al.* Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents. 2007;30.
2. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, *et al.* Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. J Infect. 2011;62(1):26-33.
3. Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouterâa W, Kacem K, *et al.* Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. Hematol Amst Neth. 2010;15(1):28-32.
4. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356(4):348-59.
5. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. Drugs. 2007;67(11):1567-601.
6. Tatarelli P, Mikulska M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. Future Microbiol. 2016;11:767-80.
7. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Special Populations: Solid Organ Transplant Recipients, Stem Cell Transplant Recipients, and Patients with Hematologic Malignancies. Virulence. 2016;28:1-12.
8. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. Leuk Lymphoma. 2016;57(10):2245-58.
9. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, *et al.* Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(10):1209-28.
10. Luyt C-E, Bréchot N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Crit Care Lond Engl. 2014;18(5):480.
11. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, *et al;* GEIH-SEIMC; SEFH; SEMPSPH. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. Farm Hosp 2012;36:33.e1-30.
12. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. Virulence. 2013;4(2):151-7.
13. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. Leuk Lymphoma. 2016;57(10):2245-58.
14. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Virtzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, *et al.* Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: a matched case control study. J Antimicrob Chemother. 2007;60(5):1124-30.
15. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):1028-33.
16. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(12):1099-106.
17. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, *et al.* Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. J Antimicrob Chemother. 2011;66(3):657-63.
18. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, *et al.* Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(3):320-6.
19. Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting–a review and critical appraisal of the literature. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14220.
20. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, *et al.* A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. Clin Infect Dis. 2016;62(8):1009-17.
21. Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, *et al.* An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. Crit Care. 2012;16(6):R216.
22. Candeloro CL, Kelly LM, Bohdanowicz E, Martin CM, Bombassaro AM. Antimicrobial use in a critical care unit: a prospective observational study. Int J Pharm Pract. 2012;20(3):164-71.
23. Lodise TP, Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. Crit Care Clin. 2011;27(1):1-18.
24. Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, *et al.* Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;pii:S0213-005X(16)30002-7
25. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EGY, Tambyah PA. A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. BMC Infect Dis. 2014;14:615.
26. Russotto V, Cortegiani A, Raineri SM, Giarratano A. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. J Intensive Care 2015;3:54.
27. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. Am J Infect Control. 2012;40(6):526-9.
28. Güerri-Fernández R, Villar-García J, Herrera-Fernández S, Trenchs-Rodríguez M, Fernández-Morato J, Moro L, *et al.* An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. . Rev Esp Quimioter. 2016;29:119-21.
29. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A *et al.* Audit and feedback to reduce broad spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:354-61.
30. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. BMC Infect Dis. 2015;15:480.
31. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, *et al.* Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium–A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. J Clin Oncol. 2013;31:2810-8.
32. Montero JG, Lerma FÁ, Galleymore PR, Martínez MP, Rocha LÁ, Gaite FB, *et al.* Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. Crit Care. 2015;16;19:114.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:
Ortiz-Martín B, Peña-Cabia S. Degree of technological implementation in intravenous chemotherapy management in hospitals of the Autonomous Community of Madrid. Farm Hosp. 2017;41(4):488-496.

Ortiz-Martín B, Peña-Cabia S. Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid. Farm Hosp. 2017;41(4):488-496.

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Degree of technological implementation in intravenous chemotherapy management in hospitals of the Autonomous Community of Madrid

Grado de implantación tecnológica en el manejo de quimioterapia intravenosa en los hospitales de la Comunidad de Madrid

Belén Ortiz-Martín[1], Silvia Peña-Cabia[2]

[1]Pharmacy Unit. Hospital Los Madroños, Madrid. [2]Pharmacy Unit, Central Clinical Trials Unit. Hospital HM Sanchinarro, Madrid. Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
beleno@gmail.com
(Belén Ortiz-Martín)

Recibido el 12 de diciembre de 2016;
aceptado el 27 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10729

Abstract

Objective: To understand the degree of technological implementation in the processes of preparation and administration of cytostatics drugs that is available in those hospitals of the Autonomous Community of Madrid where intravenous chemotherapy is prepared.
Method: A descriptive observational study through the completion of a survey targeted to the staff responsible for the preparation of this type of treatments.
Results: The degree of implementation of assisted electronic prescription is high, there is a medium degree in the case of bar code reading technology, and low in terms of vial re-labelling and gravimetric and voice control for preparation.
Conclusions: There is a large room for improvement regarding traceability in the process of preparation and administration of intravenous chemotherapy.

Resumen

Objetivo: Conocer el grado de implantación tecnológica en los procesos de preparación y administración de citostáticos del que disponen los hospitales de la Comunidad de Madrid en los que se elabora quimioterapia intravenosa.
Método: Estudio observacional descriptivo mediante la cumplimentación de una encuesta dirigida al personal responsable de la elaboración de este tipo de tratamientos.
Resultados: El grado de implantación de la prescripción electrónica asistida es elevado, medio en el caso de tecnología de lectura de código de barras y bajo en reetiquetado de viales y control gravimétrico y por voz de la elaboración.
Conclusiones: Existe un amplio margen de mejora en lo que se refiere a la trazabilidad del proceso de elaboración y administración de mezclas intravenosas de quimioterapia.

KEYWORDS
Drug preparation; Intravenous antineoplastic drugs; Pharmacy technology; Assisted electronic prescription; Bar code.

PALABRAS CLAVE
Preparación de fármacos; Antineoplásicos intravenosos; Tecnología farmacéutica; Prescripción electrónica asistida; Código de barras.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Contribution to scientific literature

The recently published report by the Spanish Society of Hospital Pharmacy "on the situation of the Hospital Pharmacy Units in Spain: infrastructures, resources and activity" shows different aspects regarding the degree of implementation of new technologies in Pharmacy Units. The objective of this study is to offer a more specific view about the material resources used for the preparation of intravenous chemotherapy in the Autonomous Community of Madrid.

The conclusions of this study can be used by different Pharmacy Units in order to conduct a comparison based on the assessment of their own materials and methodologies, with the aim to implement an improved patient care.

Introduction

"High risk medications" are those that, when not used adequately, present a higher likelihood of causing severe damage or even death to patients. Cytostatic medications, both parenteral and orals, are included in the "high risk medications" list published by the Institute for Safe Use of Medications (ISMP)[1].

Based on the "Self-assessment questionnaire on safety culture in the use of medications by ISMP Spain"[2], the Ministry of Health, Social Services and Equality published the outcomes of the study "Evolution of the implementation of safety practices for the use of medications in Spanish hospitals (2007-2011)". This publication confirms the shortcomings in the medication safety culture, regarding technologies, access to basic information on patients during prescription, dispensing and administration of medications, as well as the implementation of bar codes in administration[3]. Even so, the implementation of new technologies for the preparation of intravenous mixtures (IVM) for chemotherapy (Ct) has led in recent years to an increase in the safety of patients, handlers, and pharmacotherapeutical quality.

Within the specific objectives in the "Patient Safety Strategy by the National Health System" in its latest update (2015-2020)[4], the development of assisted electronic prescription (AEP) has been highlighted, with systems to aid clinical decision that have proven efficacy, the implementation of safe practices with high risk medications, and the promotion of self-assessment of the safety in the system for use of medications in healthcare centres.

Along this line, the "TECNO" Work Group for New Technologies from the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) prepared in 2006 a survey to assess on a national level the degree of implementation of computer systems, such as AEP, the administration by bar codes in order to identify patient / medication, etc.[5]. Besides, the SEFG has also published recently the "Report on the situation of Hospital Pharmacy Units in Spain: infrastructures, resources and activity", with a descriptive analysis of information systems and the quality and safety of work in Hospital Pharmacy Units[6].

On the other hand, the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) recommends the use of closed systems both for preparation (reconstitution of lyophilized agents, dilution of vial contents, and transfer to the final container), and for the administration of IVMs to patients, due to the reduction in the risk of accidental spillages and spray formation (IVMs with carmustine, cyclophosphamide, ifosfamide, etc.). Closed systems are devices that prevent mechanically the transfer of environmental contaminants inside the device, as well as the leakage of high risk medications or their vapours outside the device[7]. In their guidelines for handling hazardous drugs, The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) reaches the conclusion that closed systems cannot replace Biological Safety Cabinets (BSCs) and that their effectiveness must be demonstrated in independent studies[8].

In our work setting, it is necessary to have a continuous assessment of the preparation and administration process for Ct IVMs. For this reason and what we have mentioned earlier, our objective was to understand the degree of technological implementation in hospitals of the Autonomous Community of Madrid in these settings, through a survey that could be used to group the type of development by hospital.

Therefore, we have conducted this study aimed at understanding the current degree of implementation of new technologies for handler and patient safety in the preparation and administration of cytostatic agents in different hospitals of the Autonomous Community of Madrid.

Methods

An observational descriptive study was designed, through the preparation of a questionnaire in Microsoft Word® format, including 22 questions and divided into two parts. The first part asked for demographic information about the hospital (3 questions): number of beds, functional dependency, and healthcare purpose. The questions in the second part were associated with the implementation of new technologies in the processes for preparation and administration of cytostatic drugs for parenteral administration; the 19 questions included were: availability of AEP in Day Hospital, availability of AEP in the Oncology Ward, availability of AEP in the Haematology Ward, AEP program available at the hospital, Intravenous Ct, availability of BSCs, use of individual protection equipment (IPE), use of closed systems in the reconstitution, transfer and/or administration of cytostatic agents, relabelling of cytostatic vials at reception and information included, sequential gravimetric control in preparation and provider company, voice-controlled preparation and provider company, bar code reading and provider company, communication system, and analysis of errors. The majority of questions were closed, and respondents could choose between various options in the drop-down menu; a free-text field was provided for those cases where the answer was not included in the multiple options.

The study population was formed by the hospitals in the Autonomous Community of Madrid that prepared cytostatic agents for their parenteral administration (inclusion criteria). Therefore, the study excluded all hospitals for psychiatric care, geriatrics and/or long-stay, maternity, orthopaedic surgery, and/or rehabilitation. The data collection period started on March, 2016 and ended on August, 2016.

The "National Catalogue of Hospitals 2015" [9], updated on December, 31st, 2014, was consulted in order to obtain a list of hospitals, and to select those within the Autonomous Community of Madrid.

A telephone conversation was held with the staff from the different hospitals in the study population which met the inclusion criteria established (preparing Ct IVMs), in order to confirm this fact. The survey was targeted to the clinician staff of the Hospital Pharmacy Units; or failing this, the nursing staff who were responsible for preparing Ct IVMs. The survey was sent through

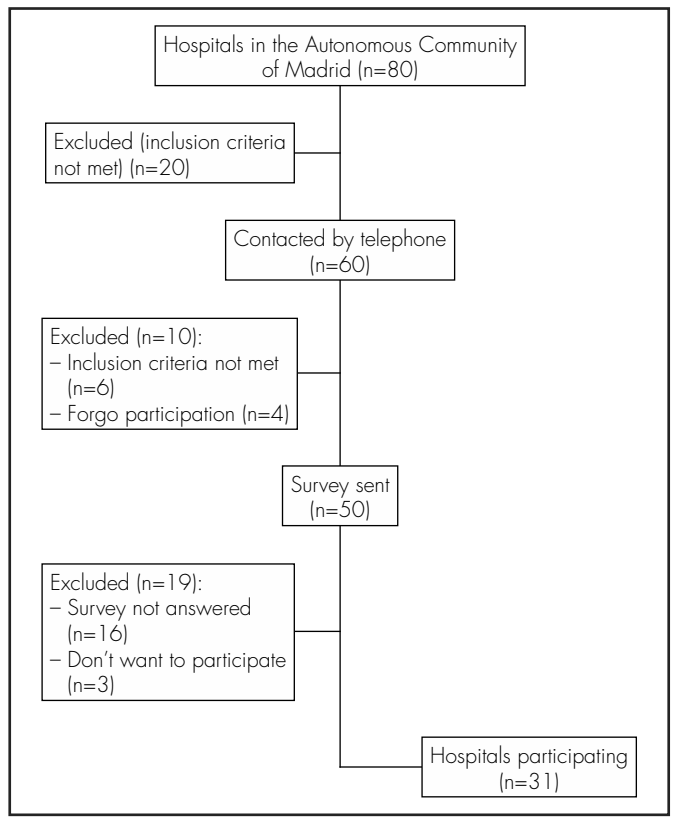


Figure 1. *Flow chart of hospitals participating in the survey.*

e-mail. Those persons who did not answer to the first round were contacted again through this means, and in case of no response, the contact person was phoned. On the other hand, and with the objective to resolve any inconsistencies detected in the answers to some surveys, the persons who had completed them were contacted again.

A Microsoft Excel® 2010 spreadsheet was developed for the record and statistical processing of data, including the items collected in the survey.

This study has not been previously assessed or authorized by a Research Ethics Committee.

Results

The flow of participating hospitals can be seen in Figure 1.

Hospitals were grouped by number of beds, as: ≤99 beds, from 100 to 199 beds, from 200 to 499 beds, and >500 beds. The distribution by number of beds and healthcare purpose of the hospitals included in the survey appears in Table 1. The hospitals that completed the survey were homogeneous in terms of number of beds; moreover, 65% of hospitals belonged to the Madrid Health Service, and 29% to a non-charitable Private Society. On the other hand, Table 2 collects the characteristics of those hospitals that did not answer the survey after this was sent. Almost half of these hospitals (48%) had 100-199 beds and only one hospital with >500 beds (5%) did not answer the survey.

It was observed that the majority of large hospitals that answered the survey (>200 beds) had AEP in the Day Hospital and the Oncology and Haematology wards (Table 3). Besides, the study confirmed the variety of AEP programs available in the Community of Madrid (Oncofarm®, SAP®, Farmatools®, FarHos®, SELENE®, Casiopea 2.0®, Hospiwin®).

Practically in all centres included in the survey (30 out of 31 centres), Ct IVMs were prepared in the Pharmacy Unit, and all centres had BSCs and IPE. However, only one of the 31 hospitals in the survey re-labelled chemotherapy vials when received in the Pharmacy Unit, which allows a higher traceability of the mixtures prepared in a centralized way.

Regarding the preparation process, the record of the components used through bar code reading had been implemented in 11 of 31 centres (35.4%) and under trial period in 6 centres (19.4%); the voice-controlled technique for assistance in preparation was not implemented in any of the 31 centres, though it was under trial period in 2 centres (6.4%); the final examination of preparations through gravimetric control was very low, be-

Table 4. Used of closed systems in the different processes

Closed systems for reconstitution	Total n (%)
Awls for vials (for fixation or support)	22 (71)
Syringe connector (Clave® or luer)	5 (16)
Not available	3 (10)
Yes	1 (3)
Closed systems for transfer	**Total n (%)**
Extension	21 (67)
Awl to bag	6 (19)
Not available	2 (7)
Unknown	2 (7)
Closed systems for administration	**Total n (%)**
Tree (Tree system)	20 (64)
Extension (Valve system)	7 (23)
Unknown	4 (13)

Table 1. Analysis of the hospitals answering the survey by number of beds and functional dependency

No. of beds	Functional dependency				
	Madrid Health System (n)	Private non-charitable (n)	Private-charitable (Church) (n)	Other (n)	Total n (%)
≤99	1	4	0	0	5 (16)
100-199	4	4	1	0	9 (29)
200-499	8	1	0	1	10 (32)
500 or more	7	0	0	0	7 (23)
Total n (%)	20 (65)	9 (29)	1 (3)	1 (3)	31 (100)

Table 2. Analysis of the hospitals not answering the survey by number of beds and functional dependency

No. of beds	Madrid Health System (n)	Private non-charitable (n)	Private-charitable (Church) (n)	Other (n)	Total n (%)
≤99	1	4	0	0	5 (26)
100-199	3	5	1	0	9 (48)
200-499	3	1	0	0	4 (21)
500 or more	1	0	0	0	1 (5)
Total n (%)	8 (42)	10 (53)	1 (5)	0 (0)	19 (100)

Table 3. Degree of implementation of Assisted Electronic Prescription according to number of beds

Number of beds	Hospitals with AEP totally implemented [n(%)]	Hospitals with AEP partially implemented [n(%)]	Hospitals where AEP not considered [n(%)]
≤99	0 (0)	2 (40)	3 (60)
100-199	2 (22)	6 (67)	1 (11)
200-499	8 (80)	0 (0)	2 (20)
>500	4 (57)	3 (43)	0 (0)

AEP: Assisted Electronic Prescription.

cause it had been completely implemented only in 2 of 31 centres (6,4%), and under trial phase in 3 centres (9.6%).

The use of closed systems at different points in the preparation-administration process is shown in Table 4. The most frequently used closed systems were: awls for vial reconstitution, extensions for transfer, and tree administration system. When a tree-type closed system is used for administration of cytostatics, the extension is the closed transfer system; and when administration is conducted through a valve system, the closed system transfer is awl to bag. Finally, the systems for communication and analysis of medication errors in the preparation and dispensing of Ct IVMs had been completely implemented in 24 out of the 31 centres (67.8%). In only one centre, the implementation of these markers was in the trial phase.

Discussion

The response index obtained (62%) was higher than that of a similar study by T. Bermejo Vicedo *et al.*[5], which reached 38.6%. Anyway, there could be a selection bias, given that 48% of hospitals that did not answer the survey had 100-199 beds, and one (5%) was a hospital with >500 beds.

The workload volume regarding chemotherapy IVMs will usually be directly proportional to hospital size; therefore, it seems reasonable to think that larger hospitals (with a higher number of beds) will have higher safety systems than smaller hospitals; though another variable to be studied as a workload criterion could have been the number of intravenous mixtures prepared. However, it could be confirmed in this study that 80% of medium-large size (200-499 beds) hospitals included in the survey had an AEP at Day Hospital and the Oncology and Haematology wards (Table 3). This percentage was higher than that of larger hospitals (>500 beds) with 57% figures, which can be due to the difficulty for hospitals with high healthcare activity to implement new technologies. On the other hand, in small size hospitals (≤99 beds), there was a higher percentage without AEP implemented at Day Hospital and Oncology and Haematology wards. These data are in line with the Report on the Situation of Hospital Pharmacy Units in Spain[6], because if we group medium-sized hospitals (from 100 to 499 beds), 53% of them has AEP; and considering all hospitals participating in the survey, regardless of degree of implementation, we see that there has been an increase in the percentage from 31.5% in 2006[5] to 80.6%.

However, hospital size should not justify the lack of safety for patients and healthcare professionals who prepare chemotherapy in smaller hospitals; therefore, the involvement by the management staff in these centres will be essential for the safe use of medications. And here is where the role of Hospital Pharmacists becomes important, as they must be able to promote quality and safety policies in their work setting.

The study also demonstrated the variety of AEPs existing in the different centres involved in the survey in the Autonomous Community of Madrid. Each centre negotiates separately the purchase and implementation of these programs, but it would be advisable to have rules forcing the companies that design these programs to meet a series of minimum requirements, such as those described by the "Spanish Network of Agencies for Evaluation of Healthcare Technologies and Services by the National Health System". At European level, there are other healthcare technology networks, such as the EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment), which could be used as a reference for determining these minimum requirements.

Regarding the degree of compliance with material requirements by internationally acknowledged scientific societies, such as the NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) and the ISOPP, as well as different European and national guidelines, this was very high in those cases where there was a centralized unit for chemotherapy preparation (Pharmacy Unit on 97%), a BSC available (100%), in a controlled environment and with IPE (100%). At this point, it is worth remembering that cytotoxic medications are potentially carcinogenic, mutagenic and/or tetarogenic substances, which can also cause irritation by direct contact as well as ulcers and even tissue necrosis. Therefore, it is important to work in a safe environment when handling this type of substances. These results are on line with those obtained in the 2015 National Report[6].

Centralized IVM preparation in Pharmacy Units offers, on one hand, technical advantages, such as the highest guarantee of physicochemical stability, asepsis, storage and expiry date; and on the other hand, healthcare advantages, because a standard preparation of IVMs entails a reduction in the risk of developing drug-related problems, and increases the involvement by the Pharmacist in dosing individualization and their integration in the healthcare team[10]. Thus, the Pharmacist will be responsible for the preparation of Ct IVMs[11] in adequate conditions of sterility, correct labelling, storage and distribution[12]. Finally, a centralized preparation streamlines the use of material and staff resources, which represents important economic savings[10].

Regarding transfer systems, an extension is used in most hospitals; even though it is necessary to purge the system, this will present a lower risk of environmental contamination (formation of sprays, drops or spillage) than the use of awls for bags. On the other hand, there is no formal national register of these closed systems for drug transfer, and the specific requirements that these closed systems should meet in order to be certified have not been determined.

Regarding the implementation of gravimetric control systems, voice-controlled preparation, and bar code reading, it was observed that these technologies were not available in the majority of hospitals, except for bar code reading. The main difficulty in the implementation of these technologies is the economic investment required for setting them up. There should be a speech recognition system with headphones and microphone inside the BSC (for voice-controlled preparation), bar code (BC) readers, or data matrix, scales, etc. Likewise, for administration control, an identification system is required (label with BC) for the finished product, at the different points of administration (beds, armchairs) and administration equipment (pumps), as well as an identifying system for the nursing (cards with BC) and a WiFi PDA system to read the BCs of the different elements mentioned.

Additionally to the economic investment entailed by all we have mentioned, we will also find the need to re-label the cytostatic and saline vials used with the product information (description), lot and expiry date, which represents extra time of work for the Pharmacy staff. This problem could be solved with further involvement by the pharmaceutical industry, incorporating in each product unit one BC with the information required.

Scientific evidence demonstrates a reduction in dispensing errors by the use of BC reading (qualitative control of the process), which in some cases can reach 85%[13,14], as well as the reduction in potential adverse events[15]. Likewise, through sequential gravimetric control, it can be detected if the weight of the finished product falls within the determined margin of error, typically between 5 and 10%. Therefore, this will be a quantitative control of the process. On the other hand, the same companies that design AEP programs will develop these new technologies.

Only in one of the centres included in the survey, Ct IVMs were prepared by a robot in automated way. The use of a robot presents a series of advantages, such as the integration of the new technologies mentioned (bar codes, gravimetric methods, etc.), as well as higher accuracy and reliability[16]. As drawbacks, we should highlight their high cost, restrictions regarding the size and volume of certain products (e.g. because these are very bulky), and that one error in the database can affect many IVMs.

As in any other process, it is important to measure the quality of the results obtained, and quality indicators for preparation procedures must be used to this aim. The previously mentioned international societies (NIOSH, ISOPP) have published criteria and standards for cytostatic handling that can be used to describe the indicators of compliance.

There has been an increase in recent years in patient and healthcare professional safety during the preparation and administration of medication, due to the evolution of information systems (AEP, use of robots for chemotherapy preparation, etc.) and the preparation of technical guidelines and protocols in the different hospital units, such as the Guidelines for Good Practices for staff with occupational exposure to cytostatic agents by the A.M.M.T.A.S. (Madrid Society of Occupational Medicine in the Healthcare Setting)[17]. Moreover, different guidelines have been developed at European and national level regarding the exposure to carcinogenic or mutagenic agents in the work setting, such as the European Rule 2004/37/EC, Royal Decree 665/1997, the technical note for prevention by the National Institute for Occupational Safety and Health: NTP-740, and the ESS/1451/2013 order on "Prevention of lesions caused by needles and other sharp instruments in the hospital and healthcare setting", as well as the recent publication by the National Institute for Occupational Safety and Hygiene (INSHT): "Hazardous drugs. Prevention measures for their preparation and administration[18].

The SEFH also has a strong positioning regarding this matter, as can be seen in different items from the "2020 Strategic Plan", where various objectives are determined regarding organizational development and safety practices in the management of these treatments in order to achieve a higher quality of care. These objectives and strategic lines include the incorporation of new technologies in order to improve the structure and quality of the Pharmacy Units, as well as to implement improvements in the system for use of medications. All this will be done through computer systems for management of integrated processes, AEP, and administration systems that are linked and/or integrated in the clinical record, including databases of information on medications and administration support, systems facilitating the control, traceability and safety of the process for preparation, handling and administration of high-risk medications or systems for management of risks and standard procedures for a safe handling of medications. In hospitals in the Community of Madrid where there is CT preparation, there is a medium degree of implementation of technologies for bar code reading, while the degree of implementation of vial re-labelling and gravimetric and voice-controlled preparation is low; therefore, there is a wide room for improvement in terms of traceability for the process of preparation and administration of Ct IVMs. For this reason, there should be a joint collaboration in order to achieve these objectives, at least in those hospitals included in the Madrid Health System.

Funding

No funding.

Acknowledgements

To all the Pharmacy Units that have contributed to this study by answering the survey and solving any doubts.

Conflict of interests

The authors hereby declare that there is no conflict of interest associated with the publication of this article.

Bibliography

1. Institute for Safe Medication Practices. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings [monografía en Internet]. Huntingdon Valley (PA):ISMP;2014 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf
2. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica; 2006 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuestionario_seguridad_sistema_medicamentos_hospitales.pdf
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Evolución de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007/2011) [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Secretaría General Técnica, Centro de publicaciones; 2012 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/ficheros/evolucion_practicas_seguras_medicamentos_2007_2011.pdf
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia Seguridad del Paciente 2015-2020 [página Web]. España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2005 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/
5. Bermejo Vicedo T, Pérez Menéndez Conde C. Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España. Farm Hosp. 2007;31:17-22.
6. Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe 2015 sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
7. Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B, Hernández-Griso M., Pérez-Labaña F, y Climente-Martí M. Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral. Farm Hosp. 2016;40(1):36-43.
8. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172–93.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Catálogo Nacional de Hospitales 2015 [página Web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Secretaria General Técnica, Centro de Publicaciones; 2005 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/aniosAnteriores.htm
10. Inaraja MT, Castro I, Martínez MJ. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Formasfarmaceuticasesteriles.FarmaciaHospitalaria2002capitulo2.7.2487_506.pdf
11. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
12. SEFH. Recomendaciones para la elaboración de medicamentos en el hospital [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2001 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.sefh.es/normas/elaboracion.pdf
13. Douglas J, Larrabee S. Bring barcoding to the bedside. Nurs Manag. 2003;34(5):36-40.
14. Poon EG, Cina JL, Churchill W, Patel N, Featherstone E, Rothschild JM *et al*. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. Ann Intern Med. 2006;145(6):426-34.
15. Maviglia SM, Yoo JY, Franz C, Featherstone E, Churchill W, Bates *et al*. Cost-benefit analysis of a hospital pharmacy bar code solution. Arch Intern Med. 2007 Apr 23;167(8):788-94.
16. Pacheco Ramos M de L, Arenaza Peña AE, Santiago Pérez A, Bilbao Gómez-Martino C, Zamora Barrios MD, Arias Fernández ML. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. Farm Hosp. 2015;39(3):137-146.
17. Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Economía y Competitividad. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos [monografía en Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo; 2014 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.ammtas.com/images/stories/recursos/noticias/2014/Guia.pdf
18. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración [monografía en Internet]. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), 2016 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

En el informe recientemente publicado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria "sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: infraestructuras, recursos y actividad", se reflejan diferentes aspectos relativos al grado de implantación de nuevas tecnologías en los Servicios de Farmacia. Con el estudio que a continuación se presenta, se intenta dar una visión más específica sobre los recursos materiales empleados en la elaboración de quimioterapia intravenosa en la Comunidad Autónoma de Madrid.

Las conclusiones de este estudio podrán servir de reflexión a los diferentes Servicios de Farmacia para que, a partir de la propia evaluación de sus recursos materiales y metodologías, puedan compararse con la finalidad de implantar una mejora asistencial.

Introducción

Los "medicamentos de alto riesgo" son aquellos que cuando no se utilizan correctamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. Los medicamentos citostáticos, tanto parenterales como orales, forman parte del listado de "medicamentos de alto riesgo" publicado por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP)[1].

El Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad publicó, basándose en el "Cuestionario de autoevaluación de la cultura de seguridad en el uso de medicamento" de ISMP España[2], los resultados del estudio "Evolución de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007-2011)". En él se hace constancia de las deficiencias en la cultura de seguridad del medicamento, en lo que respecta a las tecnologías, en cuanto al acceso a la información básica de los pacientes durante la prescripción, dispensación y administración de los medicamentos, así como a la implantación del código de barras en la administración[3]. Aun así, la implantación de nuevas tecnologías en la elaboración de mezclas intravenosas (MIV) de quimioterapia (Qt) ha supuesto en los últimos años un aumento de la seguridad del paciente, del manipulador y de la calidad farmacoterapéutica.

Dentro de los objetivos específicos de la "Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud" en su última actualización (2015-2020)[4], destaca el fomento de la prescripción electrónica asistida (PEA) con sistemas de ayuda a la decisión clínica de probada efectividad, la implantación de prácticas seguras con los medicamentos de alto riesgo y la promoción de la autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de medicamentos en los centros asistenciales.

En este sentido, el grupo "TECNO", grupo de trabajo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), elaboró en el 2006 una encuesta para evaluar a nivel nacional el grado de implantación de sistemas informáticos, como la PEA, la administración por código de barras para identificar paciente/medicamento, etc.[5]. Además, recientemente se ha publicado el "Informe Sobre la situación de los Servicios de Farmacia hospitalaria en España: infraestructuras, recursos y actividad" también de la SEFH, en el que se realiza un análisis descriptivo de los sistemas de información y de la calidad y seguridad con la que se trabaja en los Servicios de Farmacia Hospitalaria[6].

Por otro lado, la International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) recomienda el uso de sistemas cerrados tanto en la preparación (reconstitución de liofilizados, dilución del contenido de los viales, y transferencia al recipiente final), como en la administración de la MIV al paciente, por la reducción del riesgo de derrames accidentales y la formación de aerosoles (MIV con carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.). Los sistemas cerrados son dispositivos que mecánicamente no permiten la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de medicamentos de alto riesgo o sus vapores fuera del mismo[7]. La American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), en sus guías para la manipulación de medicamentos peligrosos, concluye que los sistemas cerrados no pueden sustituir a las cabinas de seguridad biológica (CSB) y que deben demostrar su efectividad en estudios independientes[8].

En nuestro entorno de trabajo se hace necesaria la evaluación continua de los procesos de elaboración y administración de MIV de Qt. Por ello, y con todo lo comentado anteriormente, nos propusimos conocer el grado de implantación tecnológica de los hospitales de la Comunidad de Madrid en estos ámbitos, a través de una encuesta que sirviera para agrupar el grado de desarrollo por tipo de hospital.

Por ello, planteamos este estudio cuyo objetivo es conocer el nivel actual de implantación de nuevas tecnologías en la seguridad del manipulador y del paciente en la preparación y administración de citostáticos en los diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid.

Métodos

Se diseñó un estudio observacional descriptivo, mediante la elaboración de un cuestionario en formato Microsoft Word® formado por 22 preguntas, dividido en dos partes. En la primera se solicitó información demográfica del hospital (3 preguntas): número de camas, dependencia funcional y finalidad asistencial. En la segunda parte las preguntas estaban relacionadas con la implantación de nuevas tecnologías en los procesos de preparación y administración de citostáticos para su administración por vía parenteral (19 preguntas), siendo éstas: disponibilidad de PEA en Hospital de Día, disponibilidad de PEA en planta de Oncología, disponibilidad de PEA en planta de Hematología, programa PEA disponible en el hospital, Servicio elaborador de Qt intravenosa, existencia de CSB, utilización de equipos de protección individual (EPI), uso de sistemas cerrados en la reconstitución, transferencia y/o administración de citostáticos, reetiquetado de viales de citostáticos en su recepción e información incluida, control gravimétrico secuencial en la elaboración y empresa proveedora, control de elaboración por voz y empresa proveedora, lectura de código de barras y empresa proveedora, sistema de comunicación y análisis de errores. La mayoría de las preguntas fueron cerradas, pudiendo escoger entre varias opciones del desplegable, en los casos en los que la respuesta no se encontraba entre las múltiples opciones se disponía de un campo de texto libre.

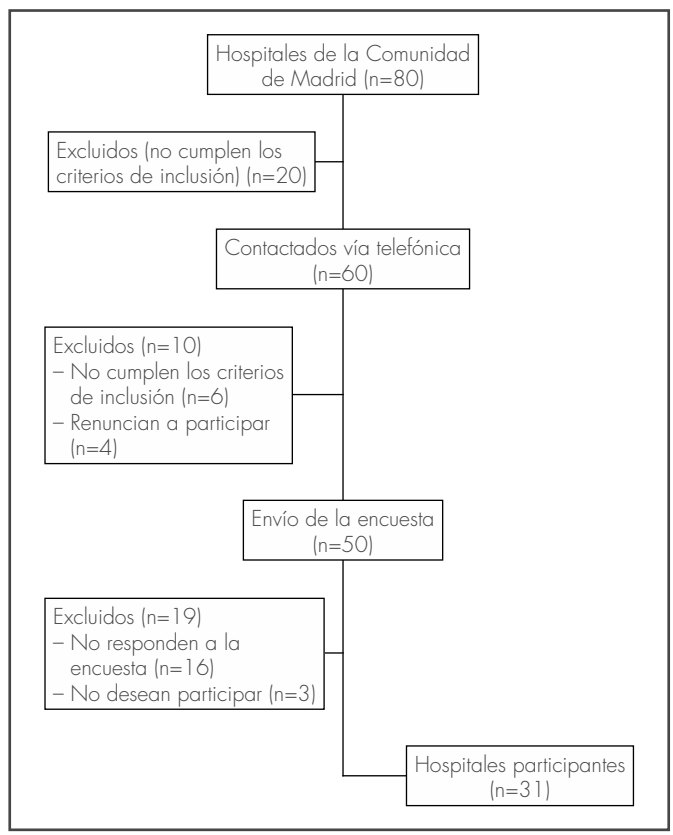


Figura 1. *Diagrama de flujo de los hospitales participantes.*

Tabla 1. Análisis de los hospitales que responden la encuesta por número de camas y dependencia funcional

Nº camas	Dependencia funcional				
	Servicio Madrileño de Salud (n)	Privado no benéfico (n)	Privado-benéfico (Iglesia) (n)	Otros (n)	Total n (%)
≤99	1	4	0	0	5 (16)
100-199	4å	4	1	0	9 (29)
200-499	8	1	0	1	10 (32)
500 o más	7	0	0	0	7 (23)
Total n (%)	20 (65)	9 (29)	1 (3)	1 (3)	31 (100)

Tabla 2. Análisis de los hospitales que no responden a la encuesta por número de camas y dependencia funcional

Nº camas	Servicio Madrileño de Salud (n)	Privado no benéfico (n)	Privado-benéfico (Iglesia) (n)	Otros (n)	Total n (%)
≤99	1	4	0	0	5 (26)
100-199	3	5	1	0	9 (48)
200-499	3	1	0	0	4 (21)
500 o más	1	0	0	0	1 (5)
Total n (%)	8 (42)	10 (53)	1 (5)	0 (0)	19 (100)

Tabla 3. Grado de implantación de Prescripción Electrónica Asistida en función del número de camas

Número de camas	Hospitales con PEA totalmente implantado [n(%)]	Hospitales con PEA parcialmente implantada [n(%)]	Hospitales sin PEA planteada [n(%)]
≤99	0 (0)	2 (40)	3 (60)
100-199	2 (22)	6 (67)	1 (11)
200-499	8 (80)	0 (0)	2 (20)
>500	4 (57)	3 (43)	0 (0)

PEA: Prescripción Electrónica Asistida.

La población de estudio fueron los hospitales de la Comunidad de Madrid que elaboraban citostáticos para su administración por vía parenteral (criterio de inclusión). Por tanto, se excluyeron los hospitales con finalidad asistencial tipo psiquiátrico, geriatría y/o larga estancia, maternidad, traumatología y/o rehabilitación. El periodo de recogida de datos fue de marzo a agosto de 2016.
Para obtener un listado de hospitales, se consultó el "Catálogo Nacional de Hospitales 2015"[9], actualizado el 31 de diciembre de 2014, seleccionándose los hospitales pertenecientes a la Comunidad Autónoma de Madrid.
Se mantuvo una conversación telefónica con el personal de los diferentes hospitales de la población a estudio que cumplían con el criterio de inclusión establecido (elaboradores de MIV de Qt) para corroborar este hecho. La encuesta fue dirigida al personal facultativo del Servicio de Farmacia de los hospitales (o en su defecto personal de enfermería), responsables de la elaboración de MIV de Qt. El envío de la encuesta se realizó por correo electrónico. A las personas que no respondieron en la primera ronda se contactó nuevamente por este medio y, en caso de no obtener respuesta, se llamó por teléfono a la persona de contacto. Por otro lado, y con el objetivo de resolver las incongruencias detectadas en las respuestas de algunas encuestas, se volvió a contactar con las personas que las cumplimentaron.
Para el registro y el procesamiento estadístico de los datos se desarrolló una base de cálculo Microsoft Excel® 2010 conteniendo los ítems recogidos en la encuesta.
El estudio no ha sido evaluado ni autorizado previamente por un Comité de Ética de la Investigación.

Tabla 4. Utilización de sistemas cerrados en los diferentes procesos

Sistemas cerrados en Reconstitución	Total n (%)
Punzones para viales (de anclaje o apoyo)	22 (71)
Conector de la jeringa (Clave® o luer)	5 (16)
No disponen	3 (10)
Sí	1 (3)
Sistemas cerrados en Transferencia	**Total n (%)**
Alargadera	21 (67)
Punzón a bolsa	6 (19)
No disponen	2 (7)
Desconocido	2 (7)
Sistemas cerrados en Administración	**Total n (%)**
Árbol (Sistema árbol)	20 (64)
Alargadera (sistema valvular)	7 (23)
Desconocido	4 (13)

Resultados

El flujo de hospitales participantes se puede observar en la Figura 1.
Los hospitales se agruparon por número de camas en: menos o igual a 99, de 100 a 199, de 200 a 499 y más de 500 camas. La distribución por número de camas y dependencia funcional de los hospitales que respondieron la encuesta se refleja en la Tabla 1. El porcentaje de hospitales que cumplimentaron la encuesta fue homogéneo por número de camas, además el 65% de los hospitales pertenecían al Servicio Madrileño de Salud y un 29% a una Sociedad Privada no benéfica.

Por otro lado, las características de los hospitales que no contestaron a la encuesta tras su envío se recogen en la Tabla 2. Casi la mitad de ellos (48%) pertenecían a hospitales de 100-199 camas y sólo un hospital de más de 500 camas (5%) no contestó.
Se observó que la mayoría de los hospitales grandes que respondieron la encuesta (más de 200 camas) disponían de PEA en los servicios de Hospital de Día y en plantas de Oncología y Hematología (Tabla 3). Asimismo se constató la variedad de programas de PEA que existían en la Comunidad de Madrid (Oncofarm®, SAP®, Farmatools®, FarHos®, SELENE®, Casiopea 2.0®, Hospiwin®).

Prácticamente en la totalidad de centros encuestados (30 de 31 centros) las MIV de Qt se elaboraban en el Servicio de Farmacia, y todos los centros disponían de CSB y EPI. Aunque exclusivamente uno de los 31 hospitales encuestados reetiquetaba los viales de quimioterapia cuando se recepcionaban en el Servicio de Farmacia, lo que permite disponer de una mayor trazabilidad de las mezclas que se preparan de forma centralizada.

En lo que respecta al proceso de elaboración, el registro de los componentes utilizados mediante lectura de código de barras estaba implantado en 11 de los 31 centros (35,4%) y en fase de prueba en 6 centros (19,4%); la técnica de control por voz como ayuda en la elaboración no estaba implantada en ninguno de los 31 centros, aunque se encontraba en fase de prueba en 2 centros (6,4%); el examen final de los preparados por control gravimétrico fue muy bajo puesto que solo en 2 de los 31 centros (6,4%) estaba totalmente implantado y en 3 centros se encontraba en fase de prueba (9,6%).

La utilización de sistemas cerrados en los diferentes puntos del proceso de elaboración-administración se muestra en Tabla 4. Los sistemas cerrados más comúnmente usados fueron punzones para viales en la reconstitución, alargadera en la transferencia y sistema árbol en la administración. Cuando el sistema cerrado de administración de citostáticos es tipo árbol el sistema cerrado de transferencia es la alargadera, y en el caso de que la administración sea por sistema valvular el sistema cerrado de transferencia es el punzón a bolsa.

Por último, los sistemas de comunicación y análisis de errores de medicación en la elaboración y dispensación de MIV de Qt estaban totalmente implantados en 24 de los 31 centros (67,8%). En un solo centro el establecimiento de estos indicadores estaba en fase de prueba.

Discusión

El índice de respuesta obtenido (62%) fue mayor que el alcanzado en un estudio similar de T. Bermejo Vicedo *et al.*[5], que fue del 38,6%. Aunque podría existir un sesgo de selección dado que el 48% de los hospitales que no contestaron a la encuesta pertenecían a hospitales de 100-199 camas y uno (5%) a un hospital de más de 500 camas.

El volumen de trabajo en cuanto a número de MIV de quimioterapia suele ser directamente proporcional al tamaño del hospital, por lo que parece razonable pensar que los hospitales grandes (con mayor número de camas) dispongan de mayores sistemas de seguridad que los hospitales más pequeños. Aunque otra variable a estudiar como criterio de carga asistencial podría haber sido el número de mezclas intravenosas preparadas. Sin embargo, en el estudio se pudo comprobar que el 80% de los hospitales encuestados de tamaño medio-alto (200-499 camas) contaban con PEA en Hospital de Día y plantas de Oncología y Hematología (Tabla 3). Este porcentaje fue superior al de hospitales más grandes (>500 camas) con unas cifras del 57%, lo que puede deberse a la dificultad de los hospitales con alta actividad asistencial en la implantación de nuevas tecnologías. Por otro lado, se observó en los hospitales de pequeño tamaño (≤99 camas) un porcentaje mayor sin PEA implantados en Hospital de Día y plantas de Oncología y Hematología. Los datos están en línea con los del Informe Sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España[6], ya que si agrupamos los hospitales de tamaño intermedio (de 100 a 499 camas) el 53% dispone de PEA, y considerado todos hospitales respondedores sin importar el grado de implantación vemos que el porcentaje ha aumentado de un 31,5% en 2006[5] a un 80,6%.

Si bien, el tamaño del hospital no debería justificar la falta de seguridad en el paciente y en el profesional sanitario elaborador de quimioterapia en los hospitales más pequeños, por lo que resulta fundamental la involucración del personal directivo de estos centros en el uso seguro de los medicamentos. Y es ahí donde cobra valor el papel del farmacéutico hospitalario, que debe ser capaz de potenciar políticas de calidad y seguridad en su ambiente de trabajo.

El estudio demostró también la variedad de los PEA que existían en los diferentes centros encuestados de la Comunidad de Madrid. Cada centro negocia de forma autónoma la adquisición e implantación de estos programas, pero sería recomendable que existiera una normativa que obligara a las empresas que diseñan los programas a cumplir una serie de requisitos mínimos, como los que describe la "Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud". A nivel europeo existen otras redes de tecnología sanitaria, como la EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment), que pueden servir de referencia en la elaboración de estos requerimientos mínimos.

En cuanto al grado de cumplimiento de requisitos materiales de sociedades científicas reconocidas internacionalmente, como la NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) y la ISOPP, así como de diferentes directivas europeas y nacionales, fue muy alto en el caso de la existencia de una unidad centralizada de elaboración de quimioterapia (97% Servicio de Farmacia), dotación de una CSB (100%) en ambiente controlado y EPI (100%). Cabe recordar en este punto que los medicamentos citotóxicos son sustancias potencialmente cancerígenas, mutagénicas y/o teratogénicas que además pueden producir irritación por contacto directo, ulceración e incluso necrosis tisular. De ahí la importancia de trabajar en un ambiente seguro cuando se manipulan este tipo de sustancias. Estos resultados están alineados con los obtenidos en el Informe nacional de 2015[6].

La elaboración centralizada de MIV en los Servicios de Farmacia ofrece por un lado ventajas técnicas, como la mayor garantía de estabilidad físico-química, asepsia, conservación y caducidad, y por otro lado ventajas de tipo asistencial, porque la normalización de la preparación de MIV conlleva una reducción del riesgo de aparición de problemas relacionados con medicamentos, y aumenta la participación del farmacéutico en la individualización posológica y su integración en el equipo asistencial[10]. De esta forma, es el farmacéutico el que asume la responsabilidad de la preparación de MIV de Qt[11] en condiciones adecuadas de esterilidad, correcto etiquetado, almacenamiento y distribución[12]. Por último, la elaboración centralizada optimiza la utilización de recursos materiales y de personal, lo que supone un importante ahorro económico[10].

En cuanto a los sistemas de transferencia, la gran mayoría de los hospitales utilizaban alargadera que, aunque es necesario realizar purga del sistema, presenta un menor riesgo de contaminación ambiental (formación de aerosoles, goteos o derrames) que el uso de punzones a bolsa. Por otra parte, no existe un registro nacional oficial de estos sistemas cerrados de transferencia de medicación, ni se han determinado los requisitos específicos que deben cumplir estos sistemas cerrados para obtener su certificación.

Con respecto a la implantación de sistemas de control gravimétrico, control de la elaboración por voz y lectura de código de barras, se observó que, a excepción de la lectura de código de barras, la mayoría de los hospitales carecían de esta tecnología. La principal dificultad en la implantación de estas tecnologías es la inversión económica que supone su puesta en marcha. Dentro de la CSB se debería disponer de un sistema de reconocimiento de voz con auriculares y micrófono (para el control de la elaboración por voz), lectores de código de barras (CB) o data matrix, balanza, etc. Asimismo, para el control de la administración, se requiere de un sistema de identificación (etiqueta con CB) del producto terminado, en los diferentes puntos de administración (camas, sillones) y en los equipos de administración (bombas), así como identificadores del personal de enfermería (tarjetas con CB) y un sistema WiFi con PDA que lea los CB de los diferentes elementos citados.

Además de la inversión económica que supone todo lo anteriormente comentado, también nos encontramos con la necesidad de reetiquetar los viales de citostáticos y los sueros utilizados con la información del producto (descripción), lote y caducidad, lo que supone un tiempo de trabajo extra para el personal de Farmacia. Este problema podría solventarse si la industria farmacéutica se implicara más en la seguridad del paciente incorporando en cada unidad del producto un CB con la información necesaria.

La evidencia científica demuestra reducción de errores de dispensación utilizando lectura de CB (control cualitativo del proceso), que puede llegar en algunos casos al 85%[13,14], así como la disminución de acontecimientos adversos potenciales[15]. De igual forma, mediante el control gravimétrico secuencial se detecta si el peso del producto acabado está comprendido dentro del margen de error establecido, que suele ser entre un 5-10%. Se trata por tanto de un control cuantitativo del proceso. Por otro lado, suelen ser las mismas empresas que diseñan los programas de PEA los que desarrollan estas nuevas tecnologías.

Sólo en uno de los centros encuestados las MIV de Qt eran elaboradas por un robot de forma automatizada. El uso de robot presenta una serie de ventajas, como la integración de todas las nuevas tecnologías que se han mencionado (código de barras, métodos gravimétricos, etc.), así como su mayor precisión y fiabilidad[16]. Como inconvenientes hay que destacar su elevado precio, restricciones de tamaño y volumen de determinados productos (p. ej. porque sean muy voluminosos), y que un error en la base de datos da lugar a muchas MIV afectadas.

Como en todo proceso es importante la medida de la calidad de los resultados obtenidos, utilizando para ello indicadores de calidad de los procedimientos de elaboración. Las sociedades internacionales anteriormente citadas (NIOSH, ISOPP) han publicado criterios y estándares en la manipulación de

citostáticos que pueden ser utilizados para describir indicadores de su cumplimiento.

La seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicación ha aumentado en los últimos años, debido a la evolución de los sistemas de información (PEA, uso de robots elaboradores de quimioterapia, etc.) y a la elaboración de guías técnicas y protocolos en los diferentes servicios (p.ej. la Guía de Buenas Prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos, de A.M.M.T.A.S. (Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario))[17]. Además, se han desarrollado diferentes normativas tanto a nivel europeo como nacional en cuanto a la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos en el trabajo, como la directiva europea 2004/37/EC, el RD 665/1997, la nota técnica de prevención del Instituto Nacional del Trabajo: NTP-740, y la orden ESS/1451/2013 de "Prevención de las lesiones causadas por instrumentos cortantes y punzantes en el sector hospitalario y sanitario" así como la reciente publicación del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT): Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración[18].

La SEFH también se ha posicionado firmemente en este aspecto, como puede verse en varios puntos del "Plan Estratégico 2020", donde se establecen varios objetivos sobre el desarrollo organizativo y las prácticas de seguridad en el manejo de estos tratamientos para lograr una mayor calidad asistencial. Estos objetivos y líneas estratégicas contemplan incorporar las nuevas tecnologías para mejorar la organización y calidad del servicio de farmacia, así como implantar mejoras en el sistema de utilización de medicamentos. Todo ello mediante sistemas informáticos de gestión de procesos integrados, PEA y sistemas de administración conectados y/o integrados en la historia clínica que incluya bases de datos de información de medicamentos y apoyo a la administración, sistemas que faciliten el control, la trazabilidad y la seguridad en el proceso de preparación, manipulación y administración de medicamentos de riesgo o sistemas de gestión de riesgos y procedimientos normalizados para el manejo seguro de los medicamentos.

Dado que en los hospitales de la Comunidad de Madrid elaboradores de Qt el grado de implantación de tecnología de lectura de código de barras es medio y bajo en reetiquetado de viales y control gravimétrico y por voz de la elaboración, existe un amplio margen de mejora en lo que se refiere a la trazabilidad del proceso de elaboración y administración de MIV de Qt. Por tanto, se debería de trabajar de manera conjunta en la consecución de estos objetivos, al menos en lo que respecta a los hospitales dependientes del Servicio Madrileño de Salud.

Financiación

Sin financiación

Agradecimientos

A todos los Servicios de Farmacia que han facilitado la realización del estudio respondiendo a la encuesta y a la resolución de dudas.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con la publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Institute for Safe Medication Practices. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings [monografía en Internet]. Huntingdon Valley (PA): ISMP;2014 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf
2. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica; 2006 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuestionario_seguridad_sistema_medicamentos_hospitales.pdf
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Evolución de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007/2011) [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Secretaría General Técnica, Centro de publicaciones; 2012 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/ficheros/evolucion_practicas_seguras_medicamentos_2007_2011.pdf
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia Seguridad del Paciente 2015-2020 [página Web]. España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2005 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/
5. Bermejo Vicedo T, Pérez Menéndez Conde C. Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España. Farm Hosp. 2007;31:17-22.
6. Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe 2015 sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
7. Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B, Hernández-Griso M., Pérez-Labaña F, y Climente-Martí M. Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral. Farm Hosp. 2016;40(1):36-43.
8. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172–93.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Catálogo Nacional de Hospitales 2015 [página Web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Secretaria General Técnica, Centro de Publicaciones; 2005 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/aniosAnteriores.htm
10. Inaraja MT, Castro I, Martínez MJ. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Formasfarmaceuticasesteriles.FarmaciaHospitalaria2002capitulo2.7.2487_506.pdf
11. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
12. SEFH. Recomendaciones para la elaboración de medicamentos en el hospital [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2001 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.sefh.es/normas/elaboracion.pdf
13. Douglas J, Larrabee S. Bring barcoding to the bedside. Nurs Manag. 2003;34(5):36-40.
14. Poon EG, Cina JL, Churchill W, Patel N, Featherstone E, Rothschild JM *et al.* Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. Ann Intern Med. 2006;145(6):426-34.
15. Maviglia SM, Yoo JY, Franz C, Featherstone E, Churchill W, Bates *et al.* Cost-benefit analysis of a hospital pharmacy bar code solution. Arch Intern Med. 2007 Apr 23;167(8):788-94.
16. Pacheco Ramos M de L, Arenaza Peña AE, Santiago Pérez A, Bilbao Gómez-Martino C, Zamora Barrios MD, Arias Fernández ML. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. Farm Hosp. 2015;39(3):137-146.
17. Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Economía y Competitividad. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos [monografía en Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo; 2014 [fe cha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.ammtas.com/images/stories/recursos/noticias/2014/Guia.pdf
18. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración [monografía en Internet]. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), 2016 [fecha de consulta 08/02/2017]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Quintana Vargas I, Moreno Miralles A, Tomás Madrid M, Monleón Ruiz M, Montero Bau A, Peris Martí JF. Interdisciplinary approach to the management of medical supplies in the nursing home setting. Farm Hosp. 2017;41(4):497-507.

Quintana Vargas I, Moreno Miralles A, Tomás Madrid M, Monleón Ruiz M, Montero Bau A, Peris Martí JF. Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario. Farm Hosp. 2017;41(4):497-507.

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Interdisciplinary approach to the management of medical supplies in the nursing home setting

Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario

Isabel Quintana Vargas[1], Ana Moreno Miralles[1], Mónica Tomás Madrid[2], Marta Monleón Ruiz[3], Antonio Montero Bau[4], Juan Francisco Peris Martí[1]

[1]Pharmacy Unit. La Cañada Nursing Home, Paterna, Valencia. [2]Camp de Turia Nursing Home, Benaguacil, Valencia. [3]Velluters Valencia Nursing Home, Valencia. [4]Benetússer Nursing Home, Benetússer, Valencia. Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
quintana_isa@gva.es
(Isabel Quintana Vargas)

Recibido el 20 de diciembre de 2016;
aceptado el 6 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10738

Abstract

Objective: To describe and evaluate the management of medical supplies by an interdisciplinary team in order to promote their rational use in the nursing home setting.

Methods: An interdisciplinary team was set up, coordinated by a Pharmacy Unit including representatives of 18 elderly nursing homes (1,599 beds). Team interventions were assessed in terms of improvements in the management of wound care supplies. In addition, a retrospective descriptive study was carried out on those patients with pressure ulcers, in order to consider future interventions.

Results: The team interventions led to a selection of 15% of the 180 wound care supplies from the public tender process. The monthly savings in wound dressing material purchases was at least 17%. Furthermore, a reduction in consumption greater than 50% was found in 7 centres. The prevalence of ulcers was 5.59%. A fourth of these ulcers were originated outside nursing homes.

Conclusions: The creation of an interdisciplinary team, in which the pharmacist gets closer to patient needs, and where nurses share responsibility for the selection and management of medical supplies, leads to positive results and represents an opportunity for improvement in elderly care.

Resumen

Objetivo: Describir y evaluar la gestión de los productos sanitarios por un equipo interdisciplinar con la finalidad de racionalizar su utilización en el ámbito de la atención sociosanitaria.

Métodos: Se creó un equipo interdisciplinar coordinado por un servicio de farmacia con representantes de 18 residencias para personas mayores dependientes (1.599 plazas asistenciales). Las intervenciones del equipo se valoraron en términos de mejora en la gestión de los productos sanitarios para curas. Además, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con úlceras por presión para considerar futuras intervenciones.

Resultados: Las intervenciones del equipo resultaron en una selección del 15% de los 180 productos sanitarios para curas a partir del concurso público. El ahorro mensual en las compras de productos para cuidado de las úlceras fue como mínimo de un 17%. Además, se constató una reducción en el consumo superior al 50% en 7 centros. La prevalencia de úlceras fue del 5,59%. La cuarta parte de las úlceras tuvo un origen externo a la residencia.

Conclusiones: La formación de un equipo interdisciplinar, en el que el farmacéutico se aproxima a las necesidades del paciente, y los profesionales de enfermería comparten la responsabilidad en la selección y gestión de los productos sanitarios, conduce a resultados positivos y supone una oportunidad de mejora en la atención a los mayores.

KEYWORDS
Medical devices; Nursing homes; Interdisciplinary team; Pressure ulcers; Geriatrics.

PALABRAS CLAVE
Productos sanitarios; Residencias de mayores; Equipo interdisciplinar; Úlceras por presión; Geriatría.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Contribution to scientific literature

This article intends to state the importance of the creation of interdisciplinary teams for the management of medical supplies. Ulcer development is a complex health issue, with many factors involved and a major impact on patients' quality of life, and associated to a significant economic cost; therefore, a rational use of medical supplies is crucial for prevention and pressure ulcers care. However, experiences in the interdisciplinary approach in this area are limited.

The outcomes of this study revealed that the integration of the pharmacist in interdisciplinary teams is an opportunity to improve the management of these products.

Introduction

The population older than 65 years has almost doubled in our country during the last decades, from 11.2% in 1981 to 17.3% in 2011. Future forecasts about population state that by 2050 there will be over 15 million of elderly people, almost twice the current number, and they will represent over one third of the entire Spanish population (36.4%)[1]. Besides, demographical studies foresee a major growth in functionally dependent elderly population.

With the objective to cover the increasing needs of the population, health and social care resources have experienced a major development in recent years. Currently, elderly nursing homes provide care to a population with increasingly complex health problems, who require multiple types of care, halfway between hospital and home[2]. These are frequently fragile patients who require an interdisciplinary approach focused on the person, and it is essential to determine a systematic therapeutic plan based on a multidimensional assessment[3]. Along this line, the WHO has pointed out that collaboration between different professionals improves health outcomes, particularly for those patients with complex needs[4].

Pressure ulcers (PUs) represent a frequent complication in immobilized patients, and have a very negative impact on their health and quality of life. In an epidemiological study conducted in 2013 by the GNEAUPP, the prevalence of PUs in the nursing home setting was estimated at 13.4% (CI95%: 12.6-14.2)[5]. In terms of ulcer care, the European Wound Management Association (EWMA) has prepared a positioning document about their approach by an interdisciplinary team. Its authors state that, individually, the different healthcare professionals have no sufficient skills to address the complex needs of patients with ulcers, and that all members of the interdisciplinary team should share the responsibility to achieve the desired results [6].

In economic terms, the expenditure in medical supplies (MS) represents an average 7.5% of healthcare expenditure in European countries; in Spain, the percentage is 6.2%[7]. Frequently, at hospital level, the use of MS exceeds the use of medications. In a study conducted in a medical-surgical hospital, wound dressing, gauzes, bandages, and other wound dressing materials were among the groups of MS that originated the higher expenses (15.6%)[8].

On the other hand, from a regulatory point of view, Spanish legislation allocates to all healthcare professionals the responsibility for a rational use of MS, and assigns to Pharmacy Units the role of guaranteeing their effectiveness, safety and efficiency[9].

The objective of the present article is to describe and evaluate a procedure for MS management in PU care, from an interdisciplinary perspective, and coordinated from a Pharmacy Unit (PhU), with the aim to achieve a rational use of MS in the nursing home setting.

Methods

Setting of the study

The present study has been conducted in the nursing home setting, on centres assigned to a centralized PhU. The study included all elderly nursing homes assigned to the PhU up to 2014. All those assigned subsequently have been excluded, as well as centres for persons with intellectual disability and centres for chronic mentally-ill patients.

Interdisciplinay team

On June 2012, an interdisciplinary work team was created to improve the management and the rational use of MS in those centres assigned to the PhU. The team was formed by the nursing coordinators from the centres where care was provided, and a DUE (Nurse with University degree) from the PhU, as well as the Pharmacist responsible from the Functional Unit of Medical Supplies Management. With the objective of establishing the team priorities, the initial situation was analyzed through an economic study of the expenditure in medical supplies during 2011, on the Group A according to Pareto of the total use of MS (80% of accumulated use).

The team established biannual meetings, and agreed on the following lines of action: selection of products, conditions of use, periodical analysis of the use of MS in the centres, control of stocks in the centres, and epidemiological analysis of PUs in the centres. The economic objective was saving in purchases, at least 10%. Outcomes of team-agreed interventions were assessed.

Lines of action

a) Selection of medical supplies

Based on the centralized public tender issued by the local healthcare authorities, the team conducts a selection of wound dressing and materials to be available at the centres. To this aim, an assessement of the technical characteristics of products, an economic simulation of their use in different scenarios, and a study of their utility in our setting of care is performed.

The ability to select products for PU care has been evaluated through the percentage of products selected in relation to the total range of products available in the current public tender.

b) Conditions of use

A consensus regarding the conditions of use for certain products that require closer follow-up, due to their high cost and/or special conditions of use is reached. In this way, the use of this type of products will require an individual request (Figure 1), which includes information about its use and a section for entering details about the patient and the PU evolution.

c) Periodical analysis of the use of medical supplies in the centres

The PhU provides each centre with information about six-monthly consumption of medical supplies and monthly use per patient of wound care material. The list of products included in the Group A according to Pareto is also included. The team conducts a comparative analysis in order to establish agreed strategies in order to improve the use of medical supplies.

In order to assess the impact of the team interventions regarding the use of medical supplies we calculated for each centre, the difference between the expenses at the beginning of team formation and three years afterwards.

d) Control of stocks in the centres

The interdisciplinary team determines that there must be a control of stocks in the centres at least every six months, in order to minimize immobilized products, adjust the quantities ordered and, ultimately, optimize the management of medical supplies.

e) Epidemiological analysis of PUs in the centres

In order to learn about the situation regarding ulcer care in the centres, and establish common strategies of care, a descriptive retrospective study was conducted in 2014 about the risk of development of PUs and patients with PUs. The following information was collected every six months for each centre: number of beds, number of patients admitted during that period, number of patients classified into each risk category according to the Norton scale, number of patients with PUs, number of PUs at the start of the semester and during the semester, number of patients with new PUs and number of PUs with external origin (hospital, home, other nursing homes). This information was provided biannually to the PhU directly and voluntarily by professionals.

The descriptive analysis conducted in 2014 has been presented through the distribution of patients according to their risk of PUs, the prevalence and incidence of ulcers and patients with ulcers, as well as the percentage of ulcers with external origin (hospital, home, other nursing homes). Additionally, the prevalence of ulcers at the start of the second semester of 2014 has been calculated. No previous data were available.

Ringer's solution pre-activated 4 cm. wound dressing

Characteristics of the wound dressing:

Releases Ringer´s solution into the wound, preparing the wound bed and reactivating cicatrization.

Promotes autolytic debridement, softens necrotic plates and absorbs dead cells, bacteria and toxins.

Indications: Wounds with necrosis, infection or fibrin.

Application:

It can be applied to the surface of the ulcer, as well as into cavitated ulcers.

Secure with a bandage or, if necessary, with a low-absorption wound dressing.

The wound dressing must be in contact with the wound bed, avoiding to go beyond its edges. It is recommended to protect the ulcer borders with zinc oxide 10-30% cream.

The maximum interval for changing the wound dressing will be 24 hours for the first change; afterwards, every 48 hours.

Contraindications and precautions:

At treatment initiation the size of the ulcer might increase due to the elimination of irreversibly damaged tissue. This can be a symptom of the start of the healing process.

Reddening of the ulcer edges can occur; this is usually an indication that the blood circulation has been reactivated.During therapy, ulcers can show a tendency towards spontaneous bleeding.

Do not cut or damage mechanically the wound dressing. Do not combine with other topical medications.

Patient details:

Date: ..... Centre: .....

Name and surname: .....
.....

Details about the ulcer:

Indication: ..... Location: .....

Stage: ..... Area (cm^2): ..... Infection (YES/NO): .....

Previous treatments: **Duration:**

....

....

Evolution:

.....

.....

.....

.....

Figure 1. *Individualize request for Ringer's solution pre-activated wound dressing.*

Results

An interdisciplinary team was formed with representatives from 18 elderly nursing homes with a total number of 1,599 beds.

Data collected analysis on healthcare expenses by the PhU of the La Cañada Nursing Home during 2011 revealed a 21% expenditure in medical supplies in relation to the total expenses (medications and MS). Table 1 shows the list of products included in the Group A according to Pareto, calculated for the whole set of centres in 2011. Products for ulcer prevention and healing represented 72% of the total expenditure on medical supplies. Within this group, the first six products were foam wound dressings (53.9% of the accumulated consumption).

Seven meetings have been held, with a mean of 12.7% attendants per meeting since the creation of the team on June 2012 and until December 2015.55.5% of nursing staff representatives of the centres attended at least half of the meetings.

During the first 12 months of follow-up, the monthly savings of wound-care materials purchasing was at least 17% (median= 36.4%; range= 17.5 to 54.9) with regard to the 12 months previous at the creation of the team.

After the assessment process, 27 products (15%) were selected from the 180 offered in the tender process. Table 2 shows the proportion of products from each category. In eight categories, the percentage of products selected was less than 25%, including foam wound dressings, silver wound dressings, hydrocolloids and alginates.

The interdisciplinary team agreed on the individual request for five products: ionic bioactive wound dressings, protease-modulating dressings, saline dressings, polyhexamethylene biguanide antimicrobial dressings (PHMB), and iodinated cadexomer dressings.

In 16 centres there was a reduction in the use of wound dressing materials. The median differences in the use of these products was -32.3% (range= -95.9 to 100). Besides, a reduction in use of more than 50% was confirmed

Table 1. Group A according to Pareto calculated for the total set of centres (year 2011)

Product	Total use %	Accumulated %
Non-anatomical foam wound dressing with edges 15 x 20 cm	14.9	14.9
Non-anatomical foam wound dressing with edges 15 x 15 cm	8.9	23.8
Anatomical foam wound dressing (sacrum)	8.1	31.9
Non-anatomical foam wound dressingwith edges 10 x 10 cm	7.7	39.6
Anatomical foam wound dressing (heel)	7.3	46.9
Non-anatomical foam wound dressing with edges 7.5 x 7.5 cm	6.9	53.8
Non-adhesive silicone wound dressing 15 x 15 cm	4.7	58.5
Blood glucose test strips	3.0	61.5
Non-anatomical wound foam dressingwith edges 20 x 20 cm	2.4	63.9
Collagen powder	2.4	66.3
Silver alginate wound dressing 20 x 30 cm	2.3	68.6
Enteral feeding system for nutrition pump	2,1	70.7
Urea hydrating cream	1.8	72.5
Alginate wound dressing 10 x 10 cm	1.6	74.1
Hydrocolloid wound dressing in tape 2 x 45 cm	1.6	75.7
Charcoal and silver wound dressing 10 x 10 cm	1.4	77.1
Hypero x ygenated fatty acids	1.4	78.5
Sterile gauze 20 x 40 cm	1.4	79.9

Table 2. Wound dressing materials selected from the public tender process

Product category	No. of products from the public tender process	No. of products selected (%)
Non-anatomical foam wound dressing	34	4 (11.8%)
Protease-modulating wound dressing	8	1 (12.5%)
Silver wound dressing	28	4 (14.3%)
Hydrocolloid wound dressing	14	2 (14.3%)
Alginate wound dressing	6	1 (16.7%)
Hydrogel wound dressing pad / Hydrogel	6	1 (16.7%)
Saline wound dressing	5	1 (20.0%)
Anatomical foam wound dressing	9	2 (22.2%)
Antimicrobial PHMB	4	1 (25.0%)
Iodine / iodinated cadexomer wound dressing	4	1 (25.0%)
Hyperoxygenated fatty acids	4	1 (25.0%)
Polyurethane film wound dressing	3	1 (33.3%)
Cotton dressing pad for tracheostomies	2	1 (50.0%)
Ionic bioactive wound dressing	2	1 (50.0%)
Collagen	1	1 (100%)
Zinc oxide cream	2	2 (100%)
Copolymer spray-on film	1	1 (100%)
Liquid cleanser for sensitive skin	1	1 (100%)
System for affixing IV lines	4	0 (0%)
Wound ressing impregnated with antiseptics	5	0 (0%)
Post-surgical dressing pad	6	0 (0%)
Impregnated reticulated wound dressing	7	0 (0%)
Reticulated silicone wounddressing	9	0 (0%)
Protein gel matrix	1	0 (0%)
Active charcoal wound dressing	2	0 (0%)
Silver sulfadiazine wound dressing	8	0 (0%)
Multi-layer compression systems	4	0 (0%)
TOTAL	180	27 (15.0%)

in 7 centres (38.9% of the total). The distribution of the variation of use in the centres is represented in Figure 2.

Table 3 summarizes the information about the risk of PU and patients with PUs in 2014, broken down into semesters. This table includes data from 12 centres, which are different for each semester. More than 45% of patients admitted to the centres had medium or high risk of developing PUs. In the second semester, there was evidence of a higher incidence of patients with ulcers (2.15 new cases/100 patients/month). The prevalence of patients with ulcers (cases/ 100 patients/month) was 2.76 in the second semester. The prevalence of patients with ulcers and the prevalence of ulcers, calculated at the start of the second semester of 2014, was 4.91% and 5.59%, respectively. Regarding the origin of ulcers, the fourth part of them were originated outside the nursing homes.

Discussion

The involvement of the pharmacist in interdisciplinary teams orientated towards the rational use of medication has become increasingly more relevant in the different settings of care. However, this involvement is still limited in the case of medical supplies, regardless of the high cost these represent, both at hospital level and in the nursing home setting. On the other hand, due to the fast technological innovation, these products are reaching high technical levels of complexity, requiring a wide knowledge and experience for their management.

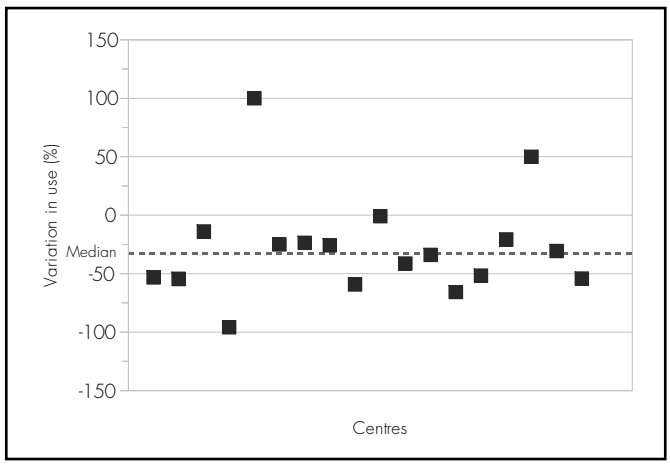


Figure 2. *Distribution of the variation in use of wound dressing materials in the centres.*

Given the impact in terms of health, quality of life, and associated economic costs represented by the development of PUs in institutionalized elderly patients, it is essential to address the care of Pus and the management of the wound dressing materials as a team.

The creation of an interdisciplinary team coordinated by a PhU in the nursing home setting has allowed to conduct interventions targeted to a rational use of medical supplies. The involvement of the centres in the team can be considered satisfactory, taking into account the number of attendants per meeting. In our setting, different factors determine the involvement of the professionals of the centres, such as the geographical distance between the centre and the PhU, as well as the diversity of companies managing the centres and the PhU.

The outcomes obtained in the present study confirm that products for PU prevention and care represent a significant expenditure in the nursing home setting (72% of the total expenses in medical supplies); therefore, the interdisciplinary team focused their efforts on an efficient use of this group of products.

As our study shows, the management of medical supplies by an interdisciplinary team formed by nurses and pharmacists leads to positive outcomes in economic terms, presenting significant savings in the purchase of wound care materials during the follow-up period. This goes in line with the EWMA report, which points out the economic savings as one of the benefits of working in teams in chronic wound care, and provides positive outcomes in terms of ulcer cure and amputation rate[6]. Likewise, the experience of teams formed by nurses and pharmacists demonstrates, in a cost-effectiveness study about ulcer care in elderly nursing homes, that the interventions led to significant savings in costs, as well as an improvement in outcomes, measured as the proportion of cured ulcers and the time needed until complete cure[10].

One of the most relevant team interventions has been setting up an interdisciplinary procedure for the evaluation and selection of medical supplies, based on clinical and economic criteria. The selection process has been assessed as very positive by the members of the team, and the selection of medical supplies made covers the majority of needs of the persons under care. Besides, given that the selection limits the number of products managed in the centres, there is a simplification of management procedures in terms of ordering, storage and dispensing processes, as well as the review of expiration dates, etc.

On the other hand, this study has shown the variability of the information collected in the different centres regarding the record of ulcers and the use of different cut-off points for the scale of ulcer-risk assessment. This fact is a consequence of the different management and organization of each centre, and it can have an impact on the level of care assigned to patients, according to the centre where they are living. Moreover, from a statistical point of view, this variability leads to bias in the calculations made, and therefore represents a limitation to compare our data with other studies. This situation has been the basis to develope a document of consensus in order to standardize ulcer records in the centres.

Table 3. Information regarding the risk of PUs and patients with PUs (year 2014)

	2014 (1st semester)	2014 (2nd semester)
Number of patients in nursing centres during this period	920	907
Number of beds in nursing centres	900	876
Risk of ulcers		
Low-risk patients	52.5%	54.9%
Medium-risk patients	23.5%	17.9%
High-risk patients	24.0%	27.2%
Prevalence (cases/100 pts/month)		
Number of patients with ulcers during the semester	1.82	2.76
Number of ulcers in the semester	2.94	3.73
Origin external to the centre		
Number of ulcers with external origin	26.5%	25.6%
Incidence (new cases/100 pts/month)		
Incidence of patients with ulcers	1.09	2.15
Incidence of ulcers	1.54	2.41

Regarding the epidemiological analysis of PUs in the centres, it is observed that the institutionalized population in our setting presents major frailty characteristics, because more than 45% are at medium or high risk of developing PUs. In terms of PU prevalence, the value calculated at the start of the second semester of 2014 was 5.59%. This percentage is significantly inferior to the one reported in the 4th National Study of Prevalence of PUs elaborated by the GNEAUPP in 2013, which states a 13.4% prevalence of PUs in nursing centres[4]. This difference can be partly explained by the variability of ulcer records in the centres, and there could have also been a non-response bias, because it is possible that the data reported mainly came from those professionals more motivated in terms of preventing and addressing PUs.

Finally, the care setting where the PUs were originated has been studied. It is worth highlighting that one in four PUs are originated outside the centres. This value is similar to the one found in the study by the GNEAUPP, where 34.8% of PUs recorded in nursing centres have an external origin[4]. Other study in a medium and long stay nursing centre calculated a mean prevalence of external ulcers of 20.5%[10]. This high proportion of ulcers originated in settings outside the nursing homes reveals the need to develop programs for PU prevention that include the different levels of care in a coordinated way, thus minimizing the negative effects of transition of care.

This study states that the creation of an interdisciplinary team, where the pharmacist gets closer to patient needs, and nursing professionals share responsibility for selection and management of medical supplies, generates a setting of collaboration between professionals, leads to positive results regarding the rational use of medical supplies, and represents an opportunity for improvement in patient care.

Bibliography

1. Las personas mayores en España. Informe 2012. Datos estadísticos estatales y por comunidades autónomas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). 1ª edición, 2014.
2. Peris Martí JF, Fernández Villalba E, Bravo José P, Sáez Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios. Entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. Farm Hosp. 2016;40(4):287-300.
3. Amblàs Novellas J, Espaulella Panicot, J, Blay Pueyo C, Molist Brunet N, Lucchetti d'Aniello GE, Anglada Arisa A *et al.* Tópicos y reflexiones sobre la reducción de ingresos hospitalarios: de la evidencia a la práctica. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2013;48(6):290-6.
4. World Health Organization. Framework for action on interprofessional education & collaborative practice. 2010. [accedido 26 Abr 2016]. Disponible en: www.who.int/hrh/resources/framework_action/en/
5. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Torra i Bou, JE, Verdú Soriano J, Soldevilla-Agreda JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4.º Estudio Nacional de Prevalencia. Gerokomos. 2014;25(4):162-70.
6. Moore Z, Butcher G, Corbett LQ, *et al.* AAWC, AWMA, EWMA Position Paper: Managing Wounds as a Team. J Wound Care. 2014;23(5 Suppl.):S1-S38.
7. Jiménez Torres J, Gaspar Carreño M, Arias Pous P, Villimar Rodríguez A, Márquez Peiró JF, Marco Garballo JL. Procedimiento normalizado de trabajo para incluir/excluir/cambiar productos sanitarios en el hospital. Rev. O.F.I.L. 2014;24(3):149-59.
8. Soriano Irigaray L, Rodríguez Lucena FJ, Murcia López AC, Moya Forcén PJ, Castillo Guerra JM, Herández Mondéjar J. Impacto económico del gasto en productos sanitarios y papel del farmacéutico en un hospital médico-quirúrgico. Panorama Actual del Medicamento. 2014;38(376):815-17.
9. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, de 27 de julio de 2006, núm. 178, pp. 28122-28165.
10. Vu T, Harris A, Duncan G, Sussman G. Cost-effectiveness of multidisciplinary wound care in nursing homes: a pseudo-randomized pragmatic cluster trial. Family Practice. 2007;24:372-379.
11. Ramos A, Ribeiro ASF, Martín A, Vázquez M, Blanco B, Corrales JM *et al.* Prevalencia de úlceras por presión en un centro sociosanitario de media-larga estancia. Gerokomos. 2013;24(1):36-40.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

Este trabajo pretende poner de manifiesto la importancia de la formación de equipos interdisciplinares para la gestión de los productos sanitarios. El desarrollo de úlceras es un problema de salud complejo y multifactorial, con un gran impacto en la calidad de vida del paciente y asociado a un coste económico considerable, de ahí la importancia del uso racional de los productos sanitarios para la prevención y el cuidado de las úlceras por presión. Sin embargo, las experiencias de gestión interdisciplinar en este campo son limitadas hasta el momento.

Los resultados de este trabajo revelan que la integración del farmacéutico en equipos interdisciplinares constituye una oportunidad de mejora de la gestión de estos productos.

Introducción

La población mayor de 65 años prácticamente se ha duplicado en las últimas décadas en nuestro país, pasando de representar un 11,2% en 1981 a un 17,3% en 2011. Las proyecciones de población apuntan a que en el año 2050 habrá más de 15 millones de personas mayores, casi el doble que en la actualidad, y representarán más de un tercio del total de la población española (36,4%)[1]. Además, los estudios demográficos prevén un importante crecimiento de la población anciana funcionalmente dependiente.

Con el objetivo de cubrir la creciente necesidad de la población, los recursos de atención sociosanitaria han tenido un desarrollo importante en los últimos años. Actualmente los centros de tipo residencial para personas mayores dependientes atienden a una población con problemas de salud cada vez más complejos y con necesidad de cuidados sanitarios múltiples, que se sitúan a medio camino entre el hospital y el domicilio[2]. Frecuentemente se trata de pacientes frágiles que requieren un abordaje interdisciplinar centrado en la persona, siendo imprescindible el establecimiento de un plan terapéutico sistemático a partir de una valoración multidimensional[3]. En esta línea, la OMS indica que la colaboración entre los distintos profesionales, especialmente en los pacientes con necesidades complejas, mejora los resultados de salud[4].

Las úlceras por presión (UPP) constituyen una complicación frecuente en el paciente inmovilizado y tienen un impacto muy negativo sobre su salud y calidad de vida. En un estudio epidemiológico realizado en 2013 por el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento sobre Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) se calculó en el ámbito sociosanitario una prevalencia de UPP del 13,4% (IC95%: 12,6-14,2)[5]. En relación con el cuidado de las UPP, la European Wound Management Association (EWMA) ha elaborado un documento de posicionamiento sobre su abordaje desde un equipo interdisciplinar. Sus autores afirman que, individualmente, los diferentes profesionales sanitarios no disponen de habilidades suficientes para abordar las necesidades complejas de los pacientes con úlceras, y que todos los miembros del equipo interdisciplinar deben compartir responsabilidad en la obtención de los resultados deseados[6].

En términos económicos, el gasto en productos sanitarios (PS) representa un promedio del 7,5% del gasto sanitario en países europeos, siendo este porcentaje en España del 6,2%[7]. Frecuentemente, a nivel hospitalario el consumo de PS supera al de medicamentos. En un estudio realizado en un hospital médico-quirúrgico, los apósitos, gasas, vendas y material de curas se encontraron entre los grupos de PS que originaron mayor gasto (15,6%)[8].

Por otra parte, desde el punto de vista normativo, la legislación española atribuye a todos los profesionales sanitarios la responsabilidad del uso racional de los PS y asigna a los servicios de farmacia la función de garantizar su efectividad, seguridad y eficiencia[9].

El presente trabajo tiene como objetivo describir y evaluar un procedimiento de gestión de los PS para el cuidado de las UPP desde una perspectiva interdisciplinar y coordinado desde un Servicio de Farmacia (SF), con la finalidad de racionalizar el uso de los PS en el ámbito de la atención sociosanitaria.

Métodos

Ámbito de estudio

El presente estudio se ha realizado en el ámbito de atención sociosanitaria, sobre los centros vinculados a un SF centralizado. Se han incluido los centros de tipo residencial para personas mayores dependientes (RPMD) vinculados al SF hasta el 2014. Se han excluido aquellos vinculados con posterioridad, así como los centros para personas con discapacidad intelectual y centros de enfermos mentales crónicos.

Equipo interdisciplinar

En junio de 2012 se constituyó un equipo de trabajo interdisciplinar para la mejora de la gestión y el uso racional de los PS en los centros vinculados al SF. El equipo está compuesto por los coordinadores de enfermería de los centros atendidos y, por parte del SF, de un DUE del SF y el farmacéutico responsable de la unidad funcional de gestión de productos sanitarios. Con el objetivo de establecer las prioridades del equipo, se llevó a cabo un análisis de la situación inicial mediante un estudio económico del gasto en productos sanitarios en el año 2011, analizando el grupo A de Pareto del consumo total de PS (80% del consumo acumulado).

El equipo estableció una periodicidad de reuniones semestral y acordó las siguientes líneas de actuación: selección de productos, condiciones de utilización, análisis periódico del consumo de PS en los centros, control de stocks en los centros y análisis epidemiológico de las UPP en los centros. Como objetivo económico se propuso un ahorro en las compras de al menos un 10%. Se valoró el resultado de las intervenciones consensuadas por el equipo en las diferentes líneas de actuación.

Líneas de actuación

a) Selección de PS

A partir del concurso público centralizado emitido por la administración sanitaria autonómica, el equipo realiza una selección de apósitos y material de curas para su disponibilidad en los centros. Para ello, se lleva a cabo una revisión de las características técnicas de los productos, una simulación económica de su uso en distintos escenarios y un estudio de su utilidad en nuestro ámbito asistencial.

La capacidad de selección de productos para el cuidado de las UPP se ha evaluado mediante el porcentaje de productos seleccionados respecto del total de productos disponibles en el concurso público vigente.

b) Condiciones de utilización

Se establece un consenso sobre las condiciones de utilización de determinados productos, que por su elevado coste y/o condiciones especiales de uso, requieren un mayor seguimiento. De esta forma, la utilización de un producto de este tipo requiere una solicitud individualizada (Figura 1) que incluye información relativa a su uso y un apartado para incorporar datos sobre el paciente y evolución de la UPP.

c) Análisis periódico del consumo de PS en los centros

El SF proporciona a cada uno de los centros la información relativa al consumo por paciente y mes de material de curas y del total de PS, con periodicidad semestral. Se incluye además la relación de productos correspondiente al grupo A de Pareto. En el seno del equipo se procede al análisis comparativo para establecer estrategias consensuadas para mejorar el uso de los PS.

Para valorar el impacto de las intervenciones del equipo en el consumo de PS, se ha calculado, para cada centro, la diferencia entre el consumo al inicio de la formación del equipo y tres años después.

d) Control de stocks en los centros

El equipo interdisciplinar establece el control de stocks en los centros con periodicidad al menos semestral, para minimizar los productos inmovilizados, ajustar las cantidades solicitadas y en definitiva, optimizar la gestión de los PS.

e) Análisis epidemiológico de las UPP en los centros

Con la finalidad de conocer la situación en relación con el cuidado de las úlceras en los centros y establecer estrategias asistenciales comunes, en 2014 se realizó un estudio descriptivo retrospectivo sobre el riesgo de aparición de UPP y los pacientes con UPP. Se recogió semestralmente para cada centro la siguiente información: número de plazas, número de pacientes ingresados en ese periodo, número de pacientes en cada categoría de riesgo según la escala de Norton, número de pacientes con UPP y número de UPP al inicio del semestre y durante el semestre, número de pacientes con UPP nuevas, número de UPP nuevas y número de UPP de origen externo (hospital, domicilio, otras residencias). La información fue proporcionada al SF directamente por los profesionales de forma voluntaria, con periodicidad semestral.

El análisis descriptivo, realizado en 2014, se ha presentado mediante la distribución de pacientes en función del riesgo de UPP, la prevalencia y la incidencia de úlceras y de pacientes con úlceras, así como el porcentaje de úlceras con origen externo al centro (hospital, domicilio, otra residencia). Además, se ha calculado la prevalencia de úlceras al inicio del segundo semestre de 2014, no disponiendo de datos anteriores.

Resultados

Se constituyó un equipo interdisciplinar con representantes de 18 RPMD con un total de 1.599 plazas asistenciales.

El análisis de los datos recogidos sobre el gasto sanitario del SF de RPMD La Cañada durante el año 2011, reveló que el gasto de PS respecto al total (medicamentos y PS) fue del 21%. En la Tabla 1 se indica la relación de productos que corresponden al grupo A de Pareto calculado para el total de centros, referente al año 2011. Los productos destinados a la prevención y cura de úlceras suponían un 72% del gasto total de los PS. Dentro de este grupo, los seis primeros productos corresponden a apósitos de espuma (53,9% del consumo acumulado).

Desde la formación del equipo en junio de 2012 hasta diciembre de 2015, se han realizado siete reuniones, con una media de 12,7 asistentes por reunión. El 55,5% de los representantes de enfermería de los centros ha asistido al menos a la mitad de las reuniones convocadas.

Durante los primeros 12 meses de seguimiento, el ahorro mensual en las compras de material de curas fue como mínimo de un 17% (mediana= 36,4%; rango= 17,5 a 54,9) respecto a los 12 meses anteriores a la formación del equipo.

Después del proceso de valoración, fueron seleccionados 27 productos (15%) de un total de 180 ofertados en el concurso público. En la Tabla 2 se indica el porcentaje de productos para cada categoría. En ocho categorías se seleccionó un porcentaje de productos inferior al 25%, entre ellas, los apósitos de espuma, apósitos de plata, apósitos hidrocoloides y alginatos.

El equipo interdisciplinar acordó la solicitud individualizada de cinco productos: apósito bioactivo iónico, apósito modulador de proteasas, apósito salino, antimicrobiano polihexametileno biguanida (PHMB) y el apósito de cadexómero yodado.

En 16 centros se produjo una reducción en el consumo en material de curas. La mediana de las diferencias de consumo de estos productos fue de -32,3% (rango= -95,9 a 100). Además, se constató una reducción en el consumo superior al 50% en 7 centros (38,9% del total). En la Figura 2 se representa la distribución de la variación de consumo en los centros.

La Tabla 3 resume la información referente al riesgo de UPP y a los pacientes con UPP en 2014, desglosado en semestres. Los datos proceden de 12 centros, distintos en cada semestre. Más del 45% de pacientes ingresados en los centros tenían un riesgo medio o alto de desarrollo de UPP. En el segundo semestre, se evidenció una mayor incidencia de pacientes con úlceras (2,15 casos nuevos/100 pacientes/mes). La prevalencia de pacientes con úlceras (casos/100 pacientes/mes) fue de 2,76 en el segundo

Apósito activado con solución de Ringer 4 cm Ø

Características del apósito:

Efecto irrigo-absorbente continuado, que libera una solución Ringer. Prepara el lecho de la herida y reactiva la cicatrización.

Potencia el desbridamiento autolítico, ablanda las placas necróticas y absorbe células muertas, bacterias y toxinas.

Indicaciones: heridas con necrosis, infección o fibrina.

Aplicación:

Se puede aplicar sobre la úlcera así como en úlceras cavitadas.

Fijar con un vendaje o en caso necesario, con un apósito con bajo poder de absorción.

El apósito debe estar en contacto con el lecho de la herida, evitando sobrepasar su contorno. Se recomienda proteger el borde de la úlcera con crema de óxido de zinc al 10-30%.

El intervalo máximo de cambio de apósito es de 24 horas, en el primer cambio de apósito. Después, cada 48 horas.

Contraindicaciones y precauciones:

Al principio del tratamiento puede aumentar el tamaño de la úlcera, debido a la eliminación del tejido dañado irreversiblemente. Esto puede ser un síntoma del inicio del proceso de la curación.

Puede aparecer un enrojecimiento de los bordes de la úlcera, lo que en general es síntoma de la reactivación de la circulación.

Durante la terapia las úlceras pueden mostrar una tendencia a sangrar de forma espontánea.

No cortar ni dañar mecánicamente el apósito. No combinar con otros medicamentos vía tópica.

Datos del paciente:

Fecha: ..... Centro: .....

Nombre y apellidos: .....
.....

Datos sobre la úlcera:

Indicación: ..... Localización: .....

Estadío: ..... Superficie (cm^2): ..... Infección (SI/NO): .....

Tratamiento previo: **Duración:**

....

....

Evolución:

.....

.....

.....

.....

Figura 1. *Solicitud individualizada de apósito activado con solución de Ringer.*

semestre. La prevalencia de pacientes con úlceras y de úlceras calculados al inicio del segundo semestre de 2014 fue de 4,91% y 5,59%, respectivamente. En relación al origen de las úlceras, la cuarta parte tuvo un origen externo a la residencia.

Discusión

La implicación del farmacéutico en equipo interdisciplinares orientados al uso racional del medicamento es cada vez más relevante en los diversos ámbitos asistenciales. Sin embargo, en la actualidad esta implicación todavía es limitada en el caso de los PS, a pesar del elevado coste que suponen, tanto a nivel hospitalario como en el ámbito de los centros sociosanitarios. Por otra parte, debido a la rápida innovación tecnológica, estos productos están alcanzando niveles técnicos de complejidad elevados, por lo que se requiere amplios conocimientos y experiencia en su manejo.

Dada la repercusión en términos de salud, calidad de vida y costes económicos asociados que supone el desarrollo de UPP en los ancianos institucionalizados, es esencial el abordaje en equipo del cuidado de las UPP y de la gestión del material de curas.

La formación de un equipo interdisciplinar coordinado por un SF en el ámbito sociosanitario ha permitido realizar intervenciones dirigidas al uso racional de los PS. La participación de los centros en el equipo puede considerarse satisfactoria, teniendo en cuenta el número de asistentes por reunión. En nuestro entorno, diferentes factores condicionan la participación de los profesionales de los centros, como la distancia geográfica entre el centro y el SF, así como la diversidad de empresas gestoras de los centros y del SF.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, muestran que los productos para la prevención y cuidado de las UPP suponen un considerable gasto en el ámbito sociosanitario (72% del gasto total de los PS),

Tabla 1. Grupo A de Pareto calculado para el total de centros (año 2011)

Producto	% Consumo total	% Acumulado
Apósito espuma no anatómico con borde 15 x 20cm	14,9	14,9
Apósito espuma no anatómico con borde 15 x 15cm	8,9	23,8
Apósito espuma anatómico (sacro)	8,1	31,9
Apósito espuma no anatómico con borde 10 x 10cm	7,7	39,6
Apósito espuma anatómico (talón)	7,3	46,9
Apósito espuma no anatómico con borde 7,5 x 7,5cm	6,9	53,8
Apósito no adherente de silicona 15 x 15cm	4,7	58,5
Tiras medición glucemia en sangre	3,0	61,5
Apósito espuma no anatómico con borde 20 x 20cm	2,4	63,9
Polvo de colágeno	2,4	66,3
Apósito alginato con plata 20 x 30 cm	2,3	68,6
Sistema alimentación enteral para bomba nutrición	2,1	70,7
Crema hidratante con urea	1,8	72,5
Apósito alginato 10 x 10cm	1,6	74,1
Apósito hidrocoloide en cinta 2 x 45cm	1,6	75,7
Apósito de plata y carbón 10 x 10cm	1,4	77,1
Ácidos grasos hipero x igenados	1,4	78,5
Gasa estéril 20 x 40cm	1,4	79,9

Tabla 2. Productos para curas seleccionados del concurso público

Categoría de producto	N° productos del concurso público	N° productos seleccionados (%)
Apósito espuma no anatómico	34	4 (11,8%)
Apósito modulador proteasas	8	1 (12,5%)
Apósito de plata	28	4 (14,3%)
Apósito hidrocoloide	14	2 (14,3%)
Apósito alginato	6	1 (16,7%)
Apósito hidrogel/Hidrogel	6	1 (16,7%)
Apósito salino	5	1 (20,0%)
Apósito espuma anatómico	9	2 (22,2%)
Antimicrobiano PHMB	4	1 (25,0%)
Apósito yodo/cadexómero yodado	4	1 (25,0%)
Ácidos grasos hiperoxigenados	4	1 (25,0%)
Apósito film poliuretano	3	1 (33,3%)
Apósito algodón traqueostomías	2	1 (50,0%)
Apósito bioactivo iónico	2	1 (50,0%)
Colágeno	1	1 (100%)
Crema óxido zinc	2	2 (100%)
Película copolímero spray	1	1 (100%)
Limpieza piel frágil líquido	1	1 (100%)
Sistema fijación vías	4	0 (0%)
Apósito impregnados antisépticos	5	0 (0%)
Apósito postquirúrgico	6	0 (0%)
Apósito reticular impregnado	7	0 (0%)
Apósito reticular de silicona	9	0 (0%)
Matriz proteínas en gel	1	0 (0%)
Apósito carbón activo	2	0 (0%)
Apósito sulfadiazina argéntica	8	0 (0%)
Sistemas de compresión multicapa	4	0 (0%)
TOTAL	180	27 (15,0%)

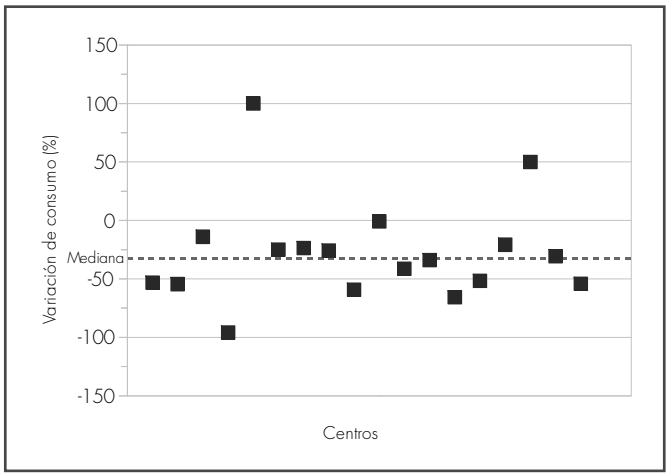


Figura 2. *Distribución de la variación de consumo de material de curas en los centros.*

por lo que el equipo interdisciplinar centró los esfuerzos en la utilización eficiente de este grupo de PS.

Como se muestra en nuestro trabajo, la gestión de PS por parte de un equipo interdisciplinar compuesto por enfermeros y farmacéuticos conduce a resultados positivos en términos económicos, evidenciándose un ahorro significativo en las compras del material de curas durante el periodo estudiado. Esto va en la línea de lo referido por la EWMA, que indica que el ahorro económico es uno de los beneficios del trabajo en equipo en el cuidado de heridas crónicas proporcionando además resultados positivos en cuanto a cura de úlceras y tasa de amputación[6]. Del mismo modo, la experiencia de equipos compuestos por enfermeros y farmacéuticos demostró, en un trabajo coste-efectividad sobre el cuidado de úlceras en residencias de tercera edad, que las intervenciones resultaron en un ahorro significativo de los costes así como en una mejora de los resultados, medidos como porcentaje de úlceras curadas y tiempo necesario hasta la curación[10].

Una de las intervenciones más relevantes del equipo ha sido el establecimiento de un procedimiento interdisciplinar para la evaluación y selección de PS basado en criterios clínicos y económicos. El proceso de selección es valorado muy positivamente por los miembros del equipo, y la selección de PS realizada cubre la mayor parte de las necesidades de las personas atendidas. Además, dado que con la selección se limita el número de productos que se manejan en los centros, se facilitan los procedimientos de gestión al simplificar los procesos de pedido, almacenamiento, dispensación, revisión de caducidades, etc.

Por otra parte, este estudio ha puesto de manifiesto la variabilidad en la información recogida en los diferentes centros en relación con el registro de úlceras y la utilización de distintos puntos de corte para la escala de valoración de riesgo de úlceras. Este hecho es consecuencia de que los centros se diferencian en su gestión y organización, y puede repercutir en los niveles de cuidados asignados a los pacientes en función del centro donde residen. Además, desde el punto de vista estadístico, esta variabilidad introduce sesgos en los cálculos realizados, y supone por tanto una limitación para comparar datos procedentes de otros trabajos. Esta situación ha dado pie al desarrollo de un documento consensuado para unificar el registro de úlceras en los centros.

En cuanto al análisis epidemiológico de las UPP en los centros, se observa que la población institucionalizada en nuestro entorno presenta características de fragilidad importantes, ya que más del 45% presenta un riesgo medio o alto de desarrollo de UPP. Respecto a la prevalencia de UPP, el valor calculado al inicio del segundo semestre de 2014 fue de 5,59%. Este dato es sensiblemente inferior al referido en el 4° Estudio Nacional de Prevalencia de las UPP realizado por el GNEAUPP en 2013, que sitúa la prevalencia de UPP en centros sociosanitarios en el 13,4%[4]. Esta diferencia puede explicarse en parte por la variabilidad en el registro de úlceras en los centros, y además puede haberse introducido un sesgo de no respuesta, ya que es posible que los datos remitidos procedan principalmente de los profesionales más motivados sobre la prevención y abordaje de las UPP.

Por último, un aspecto estudiado es el ámbito asistencial en el que se origina la UPP. Cabe destacar que una de cada cuatro UPP tiene un origen externo al propio centro. Este valor es comparable al encontrado en el estudio del GNEAUPP, donde el 34,8% de las UPP registradas en centros sociosanitarios tiene un origen externo[4]. En otro estudio en un centro sociosanitario de media-larga estancia, la prevalencia media de úlceras externas fue de 20,5%[10]. Esta elevada proporción de úlceras originadas en ámbitos distintos al propio centro revela la necesidad de desarrollar programas de prevención de UPP que abarquen los distintos niveles asistenciales de forma coordinada, minimizando así los efectos negativos de la transición asistencial.

Este trabajo pone de manifiesto que la formación de un equipo interdisciplinar, en el que el farmacéutico se aproxima a las necesidades del paciente, y los profesionales de enfermería comparten la responsabilidad en la selección y gestión de los PS, genera un marco de colaboración entre profesionales, conduce a resultados positivos en el uso racional de los PS y constituye una oportunidad de mejora en el cuidado de los pacientes.

Tabla 3. Información referente al riesgo de UPP y a los pacientes con UPP (año 2014)

	2014 (1er semestre)	2014 (2° semestre)
N° pacientes en los centros durante el período	920	907
N° plazas en los centros	900	876
Riesgo de úlceras		
N° Pacientes riesgo bajo	52,5%	54,9%
N° Pacientes riesgo medio	23,5%	17,9%
N° Pacientes riesgo alto	24,0%	27,2%
Prevalencia (casos/100 ptes/mes)		
N° pacientes con úlceras en el semestre	1,82	2,76
N° úlceras en el semestre	2,94	3,73
Origen externo al centro		
N° úlceras de origen externo	26,5%	25,6%
Incidencia (casos nuevos/100 ptes/mes)		
Incidencia de pacientes con úlceras	1,09	2,15
Incidencia de úlceras	1,54	2,41

Bibliografía

1. Las personas mayores en España. Informe 2012. Datos estadísticos estatales y por comunidades autónomas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). 1ª edición, 2014.
2. Peris Martí JF, Fernández Villalba E, Bravo José P, Sáez Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios. Entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. Farm Hosp. 2016;40(4):287-300.
3. Amblàs Novellas J, Espaulella Panicot, J, Blay Pueyo C, Molist Brunet N, Lucchetti d'Aniello GE, Anglada Arisa A *et al.* Tópicos y reflexiones sobre la reducción de ingresos hospitalarios: de la evidencia a la práctica. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2013;48(6):290-6.
4. World Health Organization. Framework for action on interprofessional education & collaborative practice. 2010. [accedido 26 Abr 2016]. Disponible en: www.who.int/hrh/resources/framework_action/en/
5. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Torra i Bou JE, Verdú Soriano J, Soldevilla-Agreda JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4.º Estudio Nacional de Prevalencia. Gerokomos. 2014;25(4):162-70.
6. Moore Z, Butcher G, Corbett LQ, *et al.* AAWC, AWMA, EWMA Position Paper: Managing Wounds as a Team. J Wound Care. 2014;23(5 Suppl.) :S1-S38.
7. Jiménez Torres J, Gaspar Carreño M, Arias Pous P, Villimar Rodríguez A, Márquez Peiró JF, Marco Garballo JL. Procedimiento normalizado de trabajo para incluir/excluir/cambiar productos sanitarios en el hospital. Rev. O.F.I.L. 2014;24(3):149-59.
8. Soriano Irigaray L, Rodríguez Lucena FJ, Murcia López AC, Moya Forcén PJ, Castillo Guerra JM, Herández Mondéjar J. Impacto económico del gasto en productos sanitarios y papel del farmacéutico en un hospital médico-quirúrgico. Panorama Actual del Medicamento. 2014;38(376):815-17.
9. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, de 27 de julio de 2006, núm. 178, pp. 28122-28165.
10. Vu T, Harris A, Duncan G, Sussman G. Cost-effectiveness of multidisciplinary wound care in nursing homes: a pseudo-randomized pragmatic cluster trial. Family Practice. 2007;24:372-379.
11. Ramos A, Ribeiro ASF, Martín A, Vázquez M, Blanco B, Corrales JM *et al.* Prevalencia de úlceras por presión en un centro sociosanitario de media-larga estancia. Gerokomos. 2013;24(1):36-40.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:
Aznar-Saliente MT, Roca-Aznar L, Talens-Bolós A, Herraiz-Robles P, Bonete-Sánchez M, Pons-Martínez L, et al. Quality of the record of drug-related problems in a database for voluntary adverse event reporting. Farm Hosp. 2017;41(4):508-517.

Aznar-Saliente MT, Roca-Aznar L, Talens-Bolós A, Herraiz-Robles P, Bonete-Sánchez M, Pons-Martínez L, et al. Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos. Farm Hosp. 2017;41(4):508-517.

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Quality of the record of drug-related problems in a database for voluntary adverse event reporting

Calidad del registro de problemas relacionados con los medicamentos en una base de datos de notificación voluntaria de eventos adversos

María Teresa Aznar-Saliente, Laura Roca-Aznar, Amparo Talens-Bolós, Paola Herraiz-Robles, Manuel Bonete-Sánchez, Laia Pons-Martínez, Borja Marcos-Ribes

Hospital Universitario de Sant Joan, Pharmacy Unit, Alicante. Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
aznar_mte@gva.es
(María Teresa Aznar Saliente)

Recibido el 12 de enero de 2017;
aceptado el 24 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10747

Abstract

Objective: To determine the number and type of errors found in the record of drug-related problems in the SINEA database, an electronic system for voluntary reporting of adverse events in healthcare, in order to quantify the differences between the raw and refined databases, suggest improvements, and determine the need for refining said databases.

Methods: A Pharmacist reviewed the database and refined the adverse events reported from January to August, 2014, considering the "*describe_what_happened*" field as the gold standard. There was a comparison of the rates of medication errors, both potential and real, adverse reactions, impact on the patient, impact on healthcare, and medications more frequently involved in the raw and refined databases. Agreement was calculated through Cohen's Kappa Coefficient.

Results: 364 adverse events were reported: 66.7% were medication errors, 2.7% adverse reactions to the medication (2 were wrongly classified as both, showing a total percentage >100%) and 31% were other events. After refinement, the percentages were 69.5%, 5.8% and 24.7%, respectively (κ=0.85; CI95% [0.80-0.90]). Before refinement, 73.6% of medication errors were considered potential *vs.* 82.3% after refinement (κ=0.65; CI95% [0.54-0.76]). The medication most frequently involved was trastuzumab (20.9%). The "*molecule*" field was blank in 133 entries. A mean of 1.8±1.9 errors per entry were detected.

Conclusions: Although agreement is good, the refinement process cannot be avoided, as it provides valuable information to improve pharmacotherapy. Data quality could be improved by reducing the number of type-in text fields, using drop-down lists, and by increasing the training of the reporters.

KEYWORDS
Adverse event reporting system; Drug-related problems; Quality; Medication error; Patient safety.

Resumen

Objetivo: Determinar el número y tipo de errores en los registros de problemas relacionados con los medicamentos encontrados en la base de datos de SINEA, sistema electrónico de notificación voluntaria de eventos adversos de la asistencia sanitaria, para cuantificar las diferencias entre las bases de datos bruta y refinada, proponer mejoras y establecer la necesidad de depuración.

Métodos: Un farmacéutico revisó la base de datos y depuró los eventos adversos notificados de enero a agosto de 2014, considerando el campo "*describa_lo_que_pasó*" como *gold standard*. Se compararon los porcentajes de errores de medicación, tanto potenciales como reales, reacciones adversas, efecto en el paciente, impacto en la asistencia y medicamentos implicados más frecuentemente en las bases de datos bruta y depurada. Se calculó la concordancia con el coeficiente kappa (κ) de Cohen.

Resultados: Se notificaron 364 eventos adversos, 66,7% errores de medicación, 2,7% reacciones adversas al medicamento (2 clasificados erróneamente en ambas clases arrojando un porcentaje total>100%) y 31% de otros eventos. Tras la depuración, los porcentajes respectivamente fueron 69,5%, 5,8% y 24,7% (κ=0,85; CI95% [0,80-0,90]). Antes de la depuración, el 73,6% de los errores de medicación se consideraron potenciales *versus* 82,3% tras la depuración (κ=0,65; CI95% [0,54-0,76]). El medicamento implicado más frecuentemente fue trastuzumab (20,9%). El campo "*principio_activo*" estaba vacío en 133 registros. Se detectó una media de 1,8±1,9 errores por registro.

Conclusiones: Aunque la concordancia es buena, no puede evitarse la depuración, que proporciona información valiosa para mejorar la farmacoterapia. Reducir los campos de texto libre, utilizar listas desplegables y aumentar la formación de los notificadores podría incrementar la calidad de los datos.

PALABRAS CLAVE
Sistema de notificación de eventos adversos; Problemas relacionados con los medicamentos; Calidad; Error de medicación; Seguridad del paciente.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Patient safety is an essential objective in healthcare, and voluntary reporting systems for medication errors can help to avoid their recurrence. But regardless of the system advantages, it is necessary to conduct a data refining task.

This article analyzes the errors reported in a database (DB) and the differences between the raw and refined databases, suggesting improvements that can be useful for the scientific community, and particularly for the quality of healthcare offered by health centres.

The National ENEAS Study for healthcare-related adverse events (AEs)[1] confirmed that 37.4% of the events found were associated with medications, and 42.8% of them were avoidable.

Reporting systems represent a key strategy to learn from errors and prevent their recurrence[2]. Those focused to the improvement of safety are voluntary[3], mostly focused on incidents or errors causing minimal damage, that allow to conduct a Root Cause Analysis and build up a real caseload of quasi-errors or incidents, in order to identify the system weaknesses and train professionals on the knowledge collected from multiple cases[4], thus helping to improve the most critical points in the structures process.

The limitations attributed to these systems[5,6] are essentially an underestimation of prevalence (in fact, they are not useful for its determination), and varied reporting biases; but limitations or reservations regarding the quality of report data are not typically included. A comprehensive report on the systems for reporting adverse events throughout the world ("*Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos*") by the Spanish Ministry of Health[7] makes no reference to this specific matter within its 149 pages.

In 2009, our hospital set up the SINEA system[8,9] for voluntary AE report in healthcare; this system was subsequently adopted by all the health departments in the *Conselleria de Sanitat* of the Valencian Community. SINEA is an electronic system that can be accessed by all the health department professionals through the intranet. It has received institutional support, by the inclusion of the report in SINEA within the 2014 management agreements for all departments[10].

SINEA has been designed for direct on-line capture. This eliminates a previous data record, and prevents the lack of correspondence between the paper format, which will cease to exist, and the electronic record. There is plenty of research about the design of applications to improve results in terms of record errors and to facilitate data processing[11,12], though these rarely deal with healthcare databases, and particularly databases for recording drug-related problems (DRPs)[13]. Despite its advantages vs. deferred capture, information consistency cannot be ensured, and therefore this does not guarantee record quality per se. Refining[14] is defined as the process to be conducted after data capture, in order to detect and correct any errors contained; it is considered essential if data have been entered with software that has no process implemented for protection, or this is incomplete[15].

In this scenario, we raise the matter of the validity of data contained in SINEA regarding medication errors (MEs) and adverse reactions to drugs (ADRs).

The objective of this study is to determine the number and type of errors contained in the SINEA database, with the aim to suggest potential improvements in the form of protections in the capture process in order to reduce them, to confirm the differences in the results obtained based on the raw and the refined databases, because if these were not significant, the refining process, which is long and complex, could be avoided; and finally, to consider the need for extending the training for reporters, based on the analysis of the results.

Methods

An EXCEL file was prepared with the AEs reported in the department between January, 1st and August, 30th, 2014. The SINEA database has 212 fields; 121 associated with drug-related AEs were analyzed, and 49 were refined, as they were considered relevant for this study: those regarding hospital unit, event classification, date, coding for the description/s of the event, impact on patient and healthcare, molecule, and medication involved. Ten of these fields were considered key elements for joint analysis: who discovered the error, professional category of the person involved and the reporter, what happened and where, brand name, molecule, hospital unit, description of the error, and causes.

All records were manually reviewed in order to determine the consistency between what appeared in the free-text field "*describe_what_happened*", which was considered the gold standard, and the classification as adverse reaction or medication error. Once correctly coded, the entries for ADRs and MEs were analyzed separately. The study variables were refined, detecting any incidences caused by inconsistencies and unknown values through logical analysis. Thus, it was confirmed that the entry date was not previous to the event or incident date, and that these two were not previous to December, 2013 or after August, 2014. It was confirmed that errors classified as potential were associated with "no impact on healthcare" and "no harm for patient", and the opposite in the case of ADRs. The majority of variables required manual refining, because valuable information was included in free-text fields. A Pharmacist specialized in DRPs and reporting systems was responsible for correcting any incidences detected by entering the correct value in all cases where possible, and assigning an unknown value when this was not possible; and finally, a descriptive statistics was prepared for the errors detected after refining and the unknown values in the final data. No probabilistic controls were applied.

A comparison of the values obtained from the analysis of the raw and the refined databases was made, for the following variables: percentage of MEs, percentage of potential and real MEs, and percentage of ADRs, distribution of impact on patients, distribution of impact on healthcare and drugs more frequently involved.

The Cohen's kappa agreement index was calculated between the reported and refined[16], data for the classification of AEs (ADR, ME, or event not associated with medication), and for the type of ME (potential ot real).

Results

During the eight months of the study, 364 AEs were reported, with a 31.3% index of non-completion in some of the 10 fields considered essential. During the refining process, 552 changes were made in the 275 records of drug-related events (the mean errors per record was 2.01 SD 2.11). The 21 adverse reaction records contained more errors (mean 4.57 SD 2.82) than the 254 records for medication errors (mean 1.80 SD 1.90).

241 AEs were classified as MEs (1 was re-classified as ADR), 8 as ADRs, and 2 as both, which were re-classified as MEs because they were allergic reactions caused by the administration of medications with documented allergy.

Among those 113 AEs not identified as DRPs, 12 ADRs and 12 MEs were found during the refining process.

After refining the 364 AEs, 254 MEs were found (69.8%), as well as 21 ADRs (5.8%) and 89 events not associated with medications (24.4%). The raw database would have provided the following percentages: 66.7%, 2.7% and 31.0% respectively. Given that two events had been simultaneously and wrongly classified into two categories, the total percentage exceeds 100%.

All reporting dates are correct, because they are automatically entered by the system. The hour when the event occurred cannot be analyzed, because 92.5% were recorded as occurred at 9 a.m., and there are no clues in order to rectify this piece of data.

The calculation of the Kappa coefficient for classification into type of AE is shown in table 1.

Medication errors

73.6% of errors were potential, 82.3% in the raw database due to poor coding in 32 cases (12.6%). The calculation of the Kappa coefficient appears in table 2.

In the 254 MEs reported, 76 records (30.0%) were found to contain errors in the fields Date of the Event or Incident, 41 errors due to entering non-valid dates, and another 35 errors due to discrepancies between the date of the event and the incident.

The distribution of the effect on the patient and impact on healthcare are shown in table 3, according to the categories pre-defined in SINEA. There are no elements that will allow to refine them.

In 133 ME cases, the molecule was not reported, or the brand name was recorded instead, which made impossible a direct analysis of those drugs involved with higher frequency. Likewise, it was not possible to conduct a direct analysis of MEs according to the member of staff who discovered

Table 1. Calculation of Cohen's Kappa Coefficient for total AE classification.

	Raw ADR DB	Raw ME DB	Raw DB for others	Total DB refined
Refined ADR DB	8	1	12	21
Refined ME DB	2	240	12	254
Refined DB for others	0	0	89	89
Total raw DB	10	241	113	364

DB: database; ADR: adverse reaction to drug; ME: medication error; OTHERS: adverse events not associated with medications.
Number of coincidences observed: 337 (92.58% of the observations).
Number of coincidences expected by hazard: 196.4 (53.95% of the observations).
Kappa = 0.839
SD for kappa = 0.028
95% Confidence Interval: 0.784-0.894
The agreement obtained can be considered VERY GOOD.

Table 2. Calculation of Cohen's Kappa coefficient for the classification of potential and real medication errors.

	Raw pme DB	Raw rme DB	Total DB refined
Refined pme DB	181	6	187
Refined rme DB	25	42	67
Total raw DB	206	48	254

DB. Database; pme: potential medication errors; rme: real medication errors.
Number of coincidences observed: 223 (87.80% of the observations).
Number of coincidences expected by hazard: 164.3 (64.69% of the observations).
Kappa = 0.654
SD for kappa = 0.056
95% Confidence Interval: 0.544-0.764
The agreement obtained can be considered GOOD.

them, or the category of the professional involved, because these were free-text fields, which provided non-homogeneous data. In the refined database, trastuzumab was the drug most frequently involved in errors (20.9%), which were always potential. Once re-coded, the Pharmacist discovered 67.3% of all errors reported, followed by the nurse (19.3%).

The frequency of the different types of error identified appear in table 4, for Total Errors and Real Errors. Refinement reduced the percentage of errors classified as "others", due to re-classification into types of error already defined. Said table shows the total number of errors detected, which is superior to the number of entries classified as ME, because each record can contain more than one error.

ADR

The dates for ADR reports were correct in 100% of cases. These were discovered in 61.9% of cases by the Primary Care Physician, followed by the staff at the Home Hospitalization Unit, with 9.5% of cases. In the unrefined database, 11 inconsistencies (52.4%) were found in terms of impact on healthcare, and 13 (61.9%) in the reported effect of the ADRs. All of them were re-codified according to the damage described in the field "*describe_what_happened*". From this same field, 16 of the 21 medications causing the ADR were retrieved. The other 5 did not appear in any field in the original database.

Types of ADR were completely codified in 14 cases (66.7%), but were incomplete in the rest (table 5).

Discussion

The number of reports in SINEA was limited until 2014. The inclusion of a minimum objective of reports per hospital unit in management agreements has allowed to have a significant number (364 in the first 8 months, object of this study). The AEs associated with the use of a medication can be approached from an individual perspective[17], or from a collective point of view allowing the identification of the risk factors and characteristics associated with them in a group of patients. This study was aligned in the second group[1], though SINEA also allows a team of reviewers, who receive an alert e-mail for every new report, to trace in real time the report of sentinel events individually (the only analysis that was possible in previous years, due to the low number of reports).

The proportion found in this study of blank fields among those considered key is slightly superior (31.3%) to the one described by pharmacovigilance

Table 3. Impact of the medication error on patient and healthcare.

Impact on patient	n	%
The effect has occurred, and the patient has been in critical situation	1	0.4%
The effect has occurred, and the patient has suffered temporary damage	7	2.7%
The effect has not occurred, but was about to occur	180	70.9%
The incidence has occurred and has affected a patient, but the patient has not suffered any damage	54	21.3%
The incidence has occurred, but was detected before it affected a patient	12	4.7%
Total Results	254	100.0%
Care received by the patient	**n**	**%**
Intervention or treatment for life support (orotracheal intubation, CPR)	1	0.4%
Additional surgical procedure	2	0.8%
Healthcare was not affected	211	83.1%
Required a higher level of observation and monitoring	34	13.4%
Required an additional test (X-ray, culture lab test, etc.) or other procedure	4	1.5%
Medical treatment or rehabilitation (antibiotics, treatment of wounds, etc.)	2	0.8%
Total Results	254	100.0%

Table 4. Types of total and real errors reported from the raw and refined database.

TOTAL ERRORS (potential + real)		n refined	% refined	n raw	% raw
Wrong medication		62	21.4%	37	14.5%
Wrong dosing		130	44.9%	103	40.4%
Omission of dose, medication or vaccine		6	2.1%	8	3.1%
Wrong administration frequency		52	17.9%	41	16.1%
Error in preparation or handling		5	1.7%	2	0.8%
Insufficient monitoring		2	0.7%	2	0.8%
Error in dispensing		9	3.1%	9	3.5%
Wrong patient		3	1.0%	3	1.2%
Wrong treatment duration		3	1.0%	2	0.8%
Lack of treatment compliance		1	0.4%	1	0.4%
Drug interaction		3	1.0%	3	1.2%
Others:		14	4.8%	44	17.2%
Error in administration	1				
Error in treatment prescription / preparation	3				
Error in way of administration	2				
Administration rate	8				
TOTAL ERRORS		290	100.0%	255	100.0%
REAL ERRORS		**n refined**	**% refined**	**n raw**	**% raw**
Wrong medication		19	22.9%	8	15.7%
Wrong dosing		29	35.0%	23	45.1%
Omission of dose, medication or vaccine		3	3.6%	1	2.0%
Wrong administration frequency		16	19.3%	14	27.4%
Error in preparation or handling		5	6.0%	0	0.0%
Insufficient monitoring		2	2.4%	2	3.9%
Error in dispensing		2	2.4%	2	3.9%
Wrong patient		1	1.2%	0	0.0%
Wrong treatment duration		3	3.6%	0	0.0%
Lack of treatment compliance		1	1.2%	0	0.0%
Drug interaction		1	1.2%	0	0.0%
Others:		1	1.2%	1	2.0%
Error in administration	1				
TOTAL REAL ERRORS		83	100.0%	51	100.0%

The total number of errors is higher than the number of entries, because each entry can contain more than one error.

centres[18]; however, a major part of the information was retrieved during the process of retrieval for free-text fields. Pharmacovigilance centres have wide experience in the validation of data obtained through spontaneous report of adverse events. Between 20 and 25%[18] of all Yellow Cards require some additional information, which is generally collected by phone. This refinement, however, is conducted before entering data on the database.

In a voluntary Adverse Event Reporting System that can be assessed locally, without any specific provision for refinement, it is important to be aware of the quality of raw data, and to implement measures to minimize the need for manual refinement. In this case, data quality was apparently poor, with deviations of almost 114% in some variables, such as the percentage of adverse reactions identified before and after refinement. Given the reduced number of ADRs, these deviations might not be showing the real quality of data.

Kappa Coefficient was originally proposed by Cohen (1960) for cases with two evaluators or two methods. This agreement measure has been designed for **nominal classifications,** where there is no ranking order between the different categories; therefore, it is adequate for this study[19]. Landis and Koch[20] proposed some margins to assess the level of agreement based on the Kappa Coefficient; in this way, values between 0.4 and 0.6 indicate a Moderate Level of Agreement, between 0.6 and 0.8 represent a Good Level of Agreement, and between 0.8 and 1, a Very Good Level of Agreement.

According to these margins, the agreement obtained in the classification of the event as ADR, ME, or event not associated with medications, was Very Good (kappa = 0.85 CI 95% 0.79-0.90), regardless of the striking underestimation of ADRs reported (2.7%) vs. real ones (5.8%). It was evident that there was a difficulty to differentiate ADRs from other events. The simultaneous classification of two events as ADR and ME allowed to draw two conclusions: the database should be modified so that these two categories were mutually exclusive, and it is necessary to train professionals in terms of event classification: an anaphylactic reaction to a medication can be considered an adverse reaction, if there are no data available to prevent it, but it will become a medication error if there is previous information available about a declared allergy, and this has been overlooked during the process of prescription, validation, and/or administration. In the case of ADRs, by their own definition, all of them should affect the patient, and all patients will suffer a damage to a higher or lower extent, which should have an impact on healthcare. This issue also requires some training reinforcement, because there was a >50% of inconsistencies in both items. The classification of an event as ADR is relevant, because only in these cases, SINEA will offer at the end of the reporting process the option to complete the Yellow Card to

Table 5. Types of adverse reactions reported.

Types of adverse reactions		n	%	n raw	% raw
Nausea, vomiting or diarrhoea		5	15.15%	0	0.00%
Itching, rash, other symptoms		6	18.19%	4	44.45%
Skin reaction by contact		2	6.06%	0	0.00%
Ulcers or bleeding in the upper digestive tract		1	3.03%	1	11.11%
Stupor or disorientation		1	3.03%	0	0.00%
Headache		1	3.03%	1	11.11%
Neurological alterations		3	9.09%	1	11.11%
Hemorrhage, epistaxis, haematoma		1	3.03%	0	0.00%
Worsening in renal function (nephropathy)		1	3.03%	0	0.00%
Alteration in cardiac rate or electric activity		1	3.03%	0	0.00%
Hypotension		1	3.03%	0	0.00%
Pain (analgesia with low efficacy)		3	9.09%	0	0.00%
Others:		7	21.21%	2	22.22%
Anxiety	1				
Asthenia	1				
Cramps	1				
Shortness of breath	2				
Runny nose	1				
Myalgia	1				
TOTAL SYMPTOMS		33	100.00%	9	100.00%

be sent to Pharmacovigilance Centres. Better training is also required in order to differentiate between real and potential MEs. In this case, there was a Moderate-Good agreement (kappa 0.65 CI 95% 0.54-0.76).

Refinement is a costly process, performed essentially through the free-text field "*describe_what_happened*", which however allows to have plenty of quality data in order to make improvements in the pharmacotherapeutical process. Regardless of the agreement values obtained in the primary variables (type of adverse event and type of error), the tedious process of refinement cannot be skipped. If this was not conducted, for example, the ability to analyze the molecules most frequently involved would be lost, because this field was blank or contained errors in 133 cases (48.5%). Refinement allows to learn very important data, such as the fact that the highest number of errors reported involves the prescription of trastuzumab, and therefore to investigate the causes for this. This error is due to the fact that electronic prescription does not allow to program automatically different doses in different cycles, which requires manual modification. Structured mechanisms of prescription have been recommended for trastuzumab and other drugs that also require a loading dose in the first cycle (cetuximab), in order to minimize the risk of error, and alerts have been implemented in the second cycle, warning about the need for dose reduction. The emergence of new errors due to the implementation of new technologies has been described[21], and those associated with electronic prescription[22,23] are the cause for around 60% of these[24]. There are many incidents and alerts in literature about the likelihood of error due to the confusion between trastuzumab and adotrastuzumab emtansine[25], but no errors have been found regarding dosing errors due to the persistence of loading doses. It has been demonstrated[26] that the variables with the highest impact on the acceptance of a voluntary reporting system are ease of use and the ability to draw conclusions that allow to learn; and this case is a good example of the latter. On the other hand, the great number of errors associated with cytostatics is due to the fact that, during the process of prescription validation, the Pharmacist in charge of this process will report all errors found, while reporting is less comprehensive in other settings. As already mentioned[5], voluntary reporting systems are not useful to determine prevalence, precisely due to the occurrence of these reporting biases.

The errors detected in date entries can be rectified through re-coding, following a logical sequence; but it would be preferable to change free-text fields by data fields with an incorporated logical control (the date of the event cannot be posterior to the date of the report, for example). There was a statement of the importance of training on the convenience on reporting the exact hour of the event, in order to analyze the density of events per work shifts. Likewise, the use of a drop-down list to classify the member of staff involved and who discovered the error appeared as a measure easy to implement, with high impact on the ease of analysis.

As a conclusion, it could be noted that for the time being, database refinement before its analysis seems to be unavoidable, and it would be convenient to set up some training practice sessions for reporters, as well as to introduce logical controls in the fields for event classification, date, and *impact_on_patient* in the case of ADRs, and to convert into drop-down fields with closed options the fields for *who_discovered*, *professional_category* and *molecule;* however, this latter process would have its difficulties, and its feasibility should be assessed.

Bibliography

1. Estudio Nacional sobre Efectos Adversos ligados a la Hospitalización (ENEAS). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [citado 29 Septiembre 2014] Disponible en: http://www.errorenmedicina.anm.edu.ar/pdf/recursos/documentos/43_Estudio_ENEAS.pdf
2. Khon LT, Corrigan JM, Donaldson MS eds. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press, 2000
3. Cohen MR. Why error reporting systems should be voluntary: they provide better information for reducing errors. BMJ. 2000;320:728-9.
4. Bañeres J, Cavero E, López L, Orrego C, Suñol R. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [citado 10 Enero 2012] Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS
5. Jimenez Torres NV. Calidad Farmacoterapéutica. Publicaciones de la Universidad de Valencia, 2006, p 67.
6. Vargas Castrillón E. La notificación de los efectos adversos de los medicamentos. An Med Interna. 2002;19:273-4.

7. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo;2010 [citado 4 Noviembre 2015] Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp3.pdf
8. Bujaldón-Querejeta N, Aznar-Saliente T, Esplá-González S, Ruíz-Darbonnéns S, Pons-Martínez L, Talens-Bolos A *et al.* Plan estratégico integral de seguridad en el uso de medicamentos en un departamento sanitario. Rev Calid Asist. 2014 [Citado 4 Noviembre 2015];29:43-50.
9. Generalitat valenciana. Conselleria de Sanitat. Cuidados 2.0.SINEA (Internet) [Citado 04 Noviembre 2015] Disponible en: http://cuidados20.san.gva.es/documents/16574/0/MANUAL+SINEA.pdf
10. Generalitat valenciana. Conselleria de Sanitat. Cuidados 2.0. Acuerdo de gestión 2014 [citado 04 Noviembre 2015]. Disponible en: http://cuidados20.san.gva.es/documents/505369/3416745/1...AG+2014+DEPARTAMENTOS+DE+SALUD.pdf
11. Wallace MD, Anderson TJ. Approaches to interface design. Interacting with computers 1993;5:259-78.
12. Carrol JM. Creating a design science of human-computer interaction. Interacting with computers 1993;5:3-12.
13. Moritz TE, Ellis NK, Villanueva CB, Steeger JE, Ludwig ST, Deegan NI. Development of an interactive management system for capturing large volumes of data. Medical Care. 1995;33:102-6.
14. Bonillo Martín A. Sistematización del proceso de depuración de los datos en estudios con seguimientos (Tesis Doctoral en internet) Barcelona: Universidad Autónoma; 2003 [citada 04 Noviembre 2015]. Disponible en: http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/5481/abm1de1.pdf;jsessionid=20F1196F3D87E2DC07E37DA34CDFFD0C.tdx2?sequence=1
15. Granero R, Domenech JM, Bonillo A. Captura de datos clínicos con verificación aleatoria: una nueva técnica para controlar y verificar la calidad del registro. Psichothema. 2001;13:166-72
16. Graphpad software. Scientific software. Quickcalcs. [citado 04 Noviembre 2015] Disponible en: http://graphpad.com/quickcalcs/kappa2/
17. Cohen MR, Smetzer JL. Risk analysis and treatment. En Cohen MR ed. Medication errors. Washington DC. American Pharmaceutical Association; 1999.
18. Capellà D, Laporte JR .Capitulo 8: La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En JR Laporte y G Tognoni. Principios de epidemiología del medicamento 2 Ed. Barcelona. Mason Salvat Medicina. p147 [citado 4 Noviembre 2015] Disponible en: http://www.icf.uab.es/pem/libro.htm
19. Fleis JL.Statistical methods for rates and proportions. New York: Ed. John Wiley;1981.
20. Landis JR, Koch GG .The measurement of the observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33:159-74.
21. Berger RC, Kichak BA. Computerized physician order entry: helpful or harmful? J Am Med Inform Assoc. 2004;11:100–3.
22. Bradley VM, Steltenkamp CL, Hite KB. Evaluation of reported medication errors before and after implementation of computerized practitioner order entry. J Health Inf Manag. 2006;20:46–53.
23. Radley DC,Wasserman MR, Olsho LEW, *et al.* Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. J Am Med Inform Assoc. 2013;20:470-6.
24. Samaranayake NR, Cheung ST, Chui WC, Cheung BM. Technology-related medication errors in a tertiary hospital: a 5-year analysis of reported medication incidents. Int J Med Inform. 2012;81:828-33.
25. Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine): Drug Safety Communication - Potential Medication Errors Resulting from Name Confusion. FDA. [citado 4 Noviembre 2015]. Disponible en: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350817.htm
26. Boyle TA, Scobie AC, Mackinnon NJ, Mahaffe T. Implications of process characteristics on quality-related event reporting in communit pharmacy. Res Social Admin Pharm. 2012;8:76-86.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La seguridad del paciente es un objetivo primordial en la asistencia sanitaria y los sistemas de notificación voluntaria de errores de medicación pueden ayudar evitar su recurrencia. Pero a pesar de las ventajas del sistema es necesario un trabajo de depuración de los datos.

En este artículo se analizan los errores notificados en una base de datos (BD) y las diferencias entre las bases de datos bruta y depurada, proponiendo mejoras que pueden ser útiles a la comunidad científica y en particular a la calidad de la asistencia sanitaria que se ofrece desde los centros sanitarios.

En el estudio nacional ENEAS de eventos adversos (EA) ligados a la asistencia[1], se constató que el 37,4% de los eventos hallados estaban relacionados con los medicamentos, siendo evitables el 42,8%.

Los sistemas de notificación constituyen una estrategia clave para aprender de los errores y evitar su recurrencia[2]. Los que se enfocan hacia la mejora de la seguridad son de carácter voluntario[3], centrados mayoritariamente en incidentes o en errores con daño mínimo aunque también detectan los errores más graves, permitiendo realizar análisis causa-raíz, y acumular casuística real de casi-errores o incidentes, para identificar puntos débiles del sistema y formar a los profesionales con el conocimiento extraído de múltiples casos[4], ayudando a mejorar los puntos más críticos de las organizaciones.

Las limitaciones que se achacan a estos sistemas[5,6] son fundamentalmente una infraestimación de la prevalencia (de hecho no sirven para establecerla) y sesgos variados de notificación, pero no suelen incluirse limitaciones o reservas debidas a la calidad de los datos de las notificaciones. Un informe exhaustivo sobre los sistemas de notificación de eventos adversos en el mundo: *Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos*, del Ministerio de Sanidad[7] no hace ninguna referencia a este particular en sus 149 páginas.

Nuestro hospital puso en marcha el sistema SINEA[8,9] de notificación voluntaria de EA de la asistencia sanitaria en el año 2009, siendo adoptado posteriormente por todos los departamentos de salud de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana. SINEA es un sistema electrónico accesible para todos los profesionales del departamento de salud a través de la intranet. Ha recibido respaldo institucional al haberse incluido la notificación en SINEA dentro de los acuerdos de gestión del año 2014 para todos los departamentos[10].

SINEA está diseñado para la captura directa on-line. Esto elimina el prerregistro de los datos e impide la falta de correspondencia entre el formato papel, que deja de existir, y el registro electrónico. Existe abundante investigación sobre la construcción de aplicaciones que mejoren los resultados en cuanto a errores de registro y faciliten el procesamiento de los datos[11,12], aunque son raras cuando hablamos de bases de datos sanitarias y en particular en bases de datos para el registro de problemas relacionados con los medicamentos (PRM)[13]. A pesar de sus ventajas con respecto a la captura diferida, la captura directa no puede asegurar tampoco la consistencia de la información y por tanto no garantiza en si misma la calidad de los registros. Se define depuración[14] como el proceso a realizar tras haber capturado los datos, para detectar y corregir los errores que contienen y se apunta como imprescindible si los datos se han grabado con un software que no tiene implementado el proceso de protecciones o éstas son incompletas[15].

En este escenario se plantea la validez de los datos contenidos en SINEA relativos a errores de medicación (EM) y reacciones adversas al medicamento (RAM).

El objetivo de este trabajo es determinar el número y tipo de errores que contiene la base de datos SINEA con el fin de plantear posibles mejoras en forma de protecciones en el proceso de captura para reducirlos, comprobar las diferencias en los resultados obtenidos a partir de la base de datos bruta y la depurada, ya que de no ser significativas podría evitarse la depuración que es un proceso largo y complicado, y considerar la necesidad de ampliar la formación de los notificadores en base al análisis de los resultados.

Métodos

Se obtuvo un fichero EXCEL de los EA notificados en el departamento entre el 1 de enero y el 30 de agosto de 2014. La base de datos SINEA tiene 212 campos, de los que se analizaron 121 relacionados con EA medicamentosos y se depuraron 49 considerados relevantes para este estudio, los correspondientes a servicio, clasificación del evento, fecha, codifica-

Tabla 1. Cálculo coeficiente kappa de Cohen para la clasificación de EA totales.

	BD bruta RAM	BD bruta EM	BD bruta otros	Total BD depurada
BD depurada RAM	8	1	12	21
BD depurada EM	2	240	12	254
BD depurada otros	0	0	89	89
Total BD bruta	10	241	113	364

BD: base de datos. RAM: reacciones adversas al medicamento. EM: errores de medicación. OTROS: eventos adversos no relacionados con medicamentos.
Número de coincidencias observadas: 337 (92,58% de las observaciones).
Número de coincidencias esperadas por azar: 196,4 (53,95% de las observaciones).
Kappa = 0,839.
DE de kappa = 0,028.
95% Intervalo confianza: 0,784-0,894.
Concordancia obtenida puede considerarse MUY BUENA.

ción de la/s descripción/es del evento, de su repercusión en el paciente y en la asistencia, principio activo y medicamento implicado. Diez de estos campos fueron considerados clave para el análisis de conjunto: quién descubrió el error, categoría profesional del implicado y el notificante, qué y dónde ocurrió, nombre comercial, principio activo, servicio, descripción del error y causas.

Se revisaron manualmente todos los registros para establecer la consistencia entre lo reflejado en el campo de texto libre "*describa_lo_que_pasó*" que fue considerado gold standard y la catalogación como reacción adversa o error de medicación. Una vez codificados correctamente, se analizaron por separado los registros de RAM y EM. Se depuraron las variables del estudio, detectando las incidencias consecuencia de inconsistencias y valores desconocidos mediante análisis lógicos. Así se comprobó que la fecha de registro no fuera anterior a la del evento o la del incidente y que estas dos últimas no fueran anteriores a diciembre de 2013 ni posteriores a agosto de 2014. Se comprobó que los errores clasificados como potenciales tuvieran asociada una "no afectación de la asistencia" y una "ausencia de daño para el paciente", y lo contrario en el caso de RAM. La mayoría de las variables tuvieron que ser depuradas manualmente, ya que la información valiosa se encontraba en campos de texto libre. Un farmacéutico experto en PRM y en sistemas de notificación se encargó de corregir las incidencias detectadas mediante la introducción del valor correcto siempre que fue posible y asignando un valor desconocido cuando no lo fue y por último se realizó una estadística descriptiva de los errores detectados tras la depuración y de los valores desconocidos en los datos finales. No se aplicaron controles probabilísticos.

Se compararon los valores obtenidos al analizar la base de datos bruta y la depurada para las variables: % de EM, % de EM potenciales y reales y % de RAM, distribución del efecto sobre el paciente, distribución de la repercusión en la asistencia, fármacos implicados más frecuentemente.

Se calculó el índice de concordancia kappa de Cohen entre los datos notificados y los depurados[16] para la clasificación del EA (RAM, EM o evento no relacionado con los medicamentos) y para el tipo de EM (potencial o real).

Resultados

En los ocho meses del estudio se notificaron 364 EA, con un índice de no cumplimentación en alguno de los 10 campos considerados clave del 31,3%. En el proceso de depuración se realizaron 552 cambios en los 275 registros de eventos relacionados con la medicación (media de errores por registro 2,01 DS 2,11). Los 21 registros de reacciones adversas contenían más errores (media 4,57 DS 2,82) que los 254 registros de errores de medicación (media 1,80 DS 1,90).

241 EA fueron clasificados como EM (1 fue reclasificado a RAM), 8 como RAM y 2 como ambas cosas, reclasificados a EM ya que fueron reacciones alérgicas por administración de medicamentos con alergia documentada.

Entre los 113 EA que no fueron identificados como PRM se encontraron durante la depuración 12 RAM y 12 EM.

Tras la depuración de los 364 EA, se encontraron 254 EM (69,8 %), 21 RAM (5,8%) y 89 eventos no relacionados con medicamentos (24,4%). La base de datos bruta habría arrojado cifras de 66,7%, 2,7% y 31,0% respectivamente. Dado que dos eventos fueron clasificados simultánea y erróneamente en dos categorías, el porcentaje total supera el 100%.

Las fechas de comunicación son todas correctas ya que el sistema las introduce automáticamente. La hora en que se produjo el evento no es analizable, ya que el 92,5% se registró como sucedido a las 9.00h y no existen pistas para rectificar este dato.

El cálculo del coeficiente kappa para la asignación de tipo de EA se muestra en la tabla 1.

Errores de medicación

73,6% de los errores fueron potenciales, 82,3% en la base de datos bruta debido a una mala codificación en 32 casos (12,6%). El cálculo del coeficiene Kappa se muestra en la tabla 2.

En los 254 EM notificados se encontraron 76 registros (30,0%) que contenían errores en el campo fecha del evento o del incidente, 41 errores debidos a la introducción de fechas no válidas, y otros 35 por discrepancias entre la fecha del evento y del incidente.

La distribución del efecto sobre el paciente y la repercusión en la asistencia, se muestran en la tabla 3, según las categorías predefinidas en SINEA. No existen elementos que permitan depurarlas.

En 133 casos de EM no figuraba el principio activo o estaba registrado el nombre comercial en su lugar, haciendo imposible el análisis directo de los fármacos implicados con mayor frecuencia. Tampoco fue posible realizar un análisis directo de los EM según el personal que los descubrió o la categoría del profesional implicado ya que se trata de campos de texto libre, que arrojaron datos no homogéneos. En la base de datos depurada, trastuzumab fue el medicamento implicado en errores con mayor frecuencia (20,9%), siempre potenciales. Una vez recodificados, el farmacéutico descubrió el 67,3% de todos los errores notificados, seguido del enfermero (19,3%).

Las frecuencias de los diferentes tipos de error identificados se muestran en la tabla 4, para el total de errores y para los errores reales. La depuración disminuyó el porcentaje de errores clasificados como "otros", por reclasificación a tipos de error ya definidos. En dicha tabla figura el total de errores detectados, que es superior al número de registros clasificados como EM pues cada registro puede contener más de un error.

Tabla 2. Cálculo coeficiente kappa de Cohen para la clasificación de errores de medicación potenciales y reales.

	BD bruta emp	BD bruta emr	Total BD depurada
BD depurada emp	181	6	187
BD depurada emr	25	42	67
Total BD bruta	206	48	254

BD: base de datos. Emp: errores de medicación potenciales. Emr: Errores de medicación reales.
Número de coincidencias observadas: 223 (87,80% de las observaciones).
Número de coincidencias esperadas por azar: 164,3 (64,69% de las observaciones).
Kappa = 0,654.
DE de kappa = 0,056.
95% Intervalo confianza: 0,544-0,764.
Concordancia obtenida puede considerarse BUENA.

Tabla 3. Efecto del error de medicación sobre el paciente y la asistencia.

Impacto sobre el paciente	n	%
Efecto ha ocurrido y el paciente ha estado en situación crítica	1	0,4%
Efecto ha ocurrido y el paciente ha sufrido un daño temporal	7	2,7%
Efecto no ha ocurrido, pero estuvo a punto de ocurrir	180	70,9%
Incidente ha ocurrido y ha afectado a un paciente, pero el paciente no ha sufrido daño	54	21,3%
Incidente ha ocurrido, pero fue detectado antes de que afectara a un paciente	12	4,7%
Total Resultado	254	100,0%
Atención que recibió el paciente	**n**	**%**
Intervención o tratamiento de soporte vital (intubación orotraqueal, RCP)	1	0,4%
Intervención quirúrgica adicional	2	0,8%
La atención sanitaria no se vio afectada	211	83,1%
Requirió un nivel más elevado de observación y monitorización	34	13,4%
Requirió una prueba adicional (radiografía, cultivo, etc) u otro procedimiento	4	1,5%
Tratamiento médico o rehabilitación (antibióticos, curas, etc)	2	0,8%
Total Resultado	254	100,0%

Tabla 4. Tipos de error notificados totales y reales de la base de datos bruta y depurada.

TOTAL ERRORES (potenciales + reales)		n depurada	% depurada	n bruta	% bruta
Medicamento erróneo		62	21,4%	37	14,5%
Dosis incorrecta		130	44,9%	103	40,4%
Omisión dosis, medicación o vacuna		6	2,1%	8	3,1%
Frecuencia de administración incorrecta		52	17,9%	41	16,1%
Error de preparación o manipulación		5	1,7%	2	0,8%
Monitorización insuficiente		2	0,7%	2	0,8%
Error de dispensación		9	3,1%	9	3,5%
Paciente equivocado		3	1,0%	3	1,2%
Duración tratamiento incorrecta		3	1,0%	2	0,8%
Falta adherencia al tratamiento		1	0,4%	1	0,4%
Interacción medicamentosa		3	1,0%	3	1,2%
Otros:		14	4,8%	44	17,2%
Error de administración	1				
Error de prescripción/preparación de tto	3				
Error vía administración	2				
Velocidad administración	8				
TOTAL ERRORES		290	100,0%	255	100,0%
ERRORES REALES		**n depurada**	**% depurada**	**n bruta**	**% bruta**
Medicamento erróneo		19	22,9%	8	15,7%
Dosis incorrecta		29	35,0%	23	45,1%
Omisión dosis, medicación o vacuna		3	3,6%	1	2,0%
Frecuencia de administración incorrecta		16	19,3%	14	27,4%
Error de preparación o manipulación		5	6,0%	0	0,0%
Monitorización insuficiente		2	2,4%	2	3,9%
Error de dispensación		2	2,4%	2	3,9%
Paciente equivocado		1	1,2%	0	0,0%
Duración tratamiento incorrecta		3	3,6%	0	0,0%
Falta adherencia al tratamiento		1	1,2%	0	0,0%
Interacción medicamentosa		1	1,2%	0	0,0%
Otros:		1	1,2%	1	2,0%
Error de administración	1				
TOTAL ERRORES REALES		83	100,0%	51	100,0%

El número total de errores es superior al número de registros, pues cada registro puede contener más de un error.

RAM

Las fechas de las notificaciones de RAM eran correctas en el 100% de los casos. Fueron descubiertas en el 61,9% de los casos por el médico de Atención Primaria, seguido del personal de la Unidad de Hospitalización a Domicilio 9,5%. En la base de datos sin depurar se hallaron 11 inconsistencias (52,4%) en la afectación de la asistencia sanitaria y 13 (61,9%) en el efecto declarado de las RAM. Todas fueron recodificadas según el daño descrito en el campo "*describa_lo_que_pasó*". De este mismo campo se recuperaron 16 de los 21 medicamentos causantes de la RAM. Los otros 5 no figuraban en ningún campo de la base original.

Los tipos de RAM estaban completamente codificados en 14 casos (66,7%), pero eran incompletos en el resto de ellos (tabla 5).

Discusión

Hasta 2014 el número de notificaciones en SINEA fue reducido. La inclusión de un objetivo mínimo de notificaciones por servicio en los acuerdos de gestión ha permitido disponer de un número considerable (364 en los primeros 8 meses, objeto del estudio). El abordaje de los EA relacionados con el uso del medicamento puede realizarse desde una aproximación individual[17], o desde una perspectiva colectiva que permita identificar los factores de riesgo y las características asociadas a los mismos en un grupo de pacientes. Este estudio se alineó en el segundo grupo[1] aunque SINEA permite también que un equipo de revisores, a los que se envía un correo electrónico que alerta de cada nueva notificación, rastree en tiempo real la notificación de eventos centinela de forma individual (único análisis posible en años anteriores debido al bajo número de notificaciones).

El porcentaje de campos vacíos entre los 10 considerados clave que se encontró en este estudio es ligeramente superior (31,3%) al descrito por los centros de farmacovigilancia[18], si bien una parte importante de la información se recuperó en el proceso de depuración de campos de texto libre. Los centros de farmacovigilancia tienen amplia experiencia en la validación de datos obtenidos por comunicación espontánea de eventos adversos. Entre un 20 y un 25%[18] de todas las tarjetas amarillas requieren información adicional, que se recaba generalmente por teléfono. Esta depuración, sin embargo tiene lugar antes de la introducción de los datos en la base de datos. En un sistema de notificación voluntaria de EA evaluable localmente, sin dotación específica para depuración, es importante conocer la calidad de los datos brutos, e instaurar medidas para minimizar la necesidad de depuración manual. En este caso la calidad de los datos fue aparentemente mala, con desviaciones de hasta el 114% en algunas variables como el porcentaje de reacciones adversas identificadas antes y después de la depuración. Dado el reducido número de RAM, estas desviaciones pueden no reflejar la calidad real de los datos.

El coeficiente kappa fue propuesto originalmente por Cohen (1960) para el caso de dos evaluadores o dos métodos. Esta medida de concordancia está pensada para **clasificaciones nominales**, en las que no existe un orden de graduación entre las diferentes categorías, por lo que es idónea para este estudio[19]. Landis y Koch[20] propusieron unos márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa, de forma que valores entre 0,4 y 0,6 indican un grado de acuerdo moderado, entre 0,6 y 0,8 bueno y entre 0,8 y 1 muy bueno.

Según estos márgenes, la concordancia obtenida en la clasificación del evento como RAM, EM o evento no relacionado con los medicamentos fue muy buena (kappa=0,85 IC 95% 0,79-0,90), a pesar de la llamativa infraconsideración de RAM notificadas (2,7%) frente a reales (5,8%). Se evidenció la dificultad para distinguir RAM de otros eventos. La consideración de dos eventos como RAM y como EM simultáneamente permitió extraer dos conclusiones: la base de datos debería modificarse para hacer mutuamente excluyentes estas dos categorías y es necesaria una formación de los notificadores en la clasificación de eventos: una reacción anafiláctica a un medicamento puede ser considerada como reacción adversa, si no se dispone de datos que permitan anticiparla, pero se convierte en un error de medicación si se dispone de información previa sobre alergia declarada y ésta ha sido pasada por alto en el proceso de prescripción, validación y/o administración. En el caso de las RAM, por su propia definición, todas deben afectar al paciente y todos los pacientes sufren daño en mayor o menor grado, lo que debe afectar a la asistencia sanitaria. Este punto también necesita un refuerzo formativo pues el porcentaje de inconsistencias superó el 50% en ambos ítems. La categorización de un evento como RAM es relevante porque sólo cuando así sucede SINEA ofrece al final del proceso de notificación, la posibilidad de cumplimentar on-line la tarjeta amarilla para remitirla a los centros de farmacovigilancia. También se requiere mayor formación para distinguir entre EM reales y potenciales. La concordancia en este caso fue moderada-buena (kappa 0,65 IC 95% 0,54-0,76).

Tabla 5. Tipos de reacciones adversas notificadas.

Tipos Reacciones Adversas		n	%	n bruta	% bruta
Nauseas, vómitos o diarrea		5	15,15%	0	0,00%
Prurito, rash, otras manifestaciones		6	18,19%	4	44,45%
Reacción cutánea por contacto		2	6,06%	0	0,00%
Ulcus o hemorragia digestiva alta		1	3,03%	1	11,11%
Estupor o desorientación		1	3,03%	0	0,00%
Cefalea		1	3,03%	1	11,11%
Alteraciones neurológicas		3	9,09%	1	11,11%
Hemorragia, epistaxis, hematomas		1	3,03%	0	0,00%
Agravamiento función renal (nefropatía)		1	3,03%	0	0,00%
Alteración de ritmo cardíaco o actividad eléctrica		1	3,03%	0	0,00%
Hipotensión		1	3,03%	0	0,00%
Dolor (analgesia poco efectiva)		3	9,09%	0	0,00%
Otros:		7	21,21%	2	22,22%
Ansiedad	1				
Astenia	1				
Calambres	1				
Dificultad respiratoria	2				
Goteo nasal	1				
Mialgia	1				
TOTAL SINTOMAS		33	100,00%	9	100,00%

La depuración es un proceso costoso, realizado fundamentalmente a partir del campo de texto libre "*describa_lo_que_pasó*" que permite sin embargo disponer de abundantes datos de calidad para establecer mejoras en el proceso farmacoterapéutico. A pesar de los valores de concordancia obtenidos en las variables principales (tipo de evento adverso y tipo de error), el tedioso proceso de depuración no puede obviarse. Si no se hiciera, se perdería por ejemplo la capacidad de analizar los principios activos implicados con mayor frecuencia, ya que este campo estaba vacío o contenía errores en 133 casos (48,5%). La depuración permite conocer datos de gran importancia, como que el mayor número de errores notificados implica a la prescripción de trastuzumab, e investigar sus causas. Este error es debido a que la prescripción electrónica no permite la programación automática de diferentes dosis en diferentes ciclos, para lo que se requiere una modificación manual. Se han recomendado mecanismos de prescripción estructurados para trastuzumab y otros fármacos que también requieren una dosis de carga en el primer ciclo (cetuximab) para minimizar el riesgo de error, y se han implantado alertas en el segundo ciclo avisando de la necesidad de disminuir la dosis. La emergencia de nuevos errores, debida a la implantación de nuevas tecnologías está descrita[21] y los relacionados con la prescripción electrónica[22,23] son responsables de alrededor del 60% de ellos[24]. La literatura abunda en incidentes y alertas sobre la posibilidad de error debido a la confusión de trastuzumab con adotrastuzumab emtansina[25], pero no se ha encontrado ninguno sobre errores de dosificación debido a la persistencia de las dosis de carga. Se ha demostrado[26] que las variables que más influyen en la aceptación de un sistema de notificación voluntaria son la facilidad de utilización y la capacidad de extraer conclusiones que permitan aprender, y este caso es un buen ejemplo de lo segundo. Por otra parte, el gran número de errores relacionados con citostáticos se debe a que en el proceso de validación de la prescripción, el farmacéutico encargado del proceso notifica todos los errores encontrados, mientras que en otros ámbitos la notificación es menos exhaustiva. Como ya se ha comentado[5], los sistemas de notificación voluntaria no sirven para establecer la prevalencia, precisamente por la ocurrencia de estos sesgos de notificación.

Los errores detectados en la introducción de fechas son subsanables a través de la recodificación siguiendo una secuencia lógica, pero sería preferible cambiar los campos de texto libre por campos fecha con el control lógico incorporado (la fecha del evento no puede ser posterior a la de notificación, por ejemplo). Se evidenció la importancia de instruir en la conveniencia de notificar la hora exacta del evento para poder hacer análisis de densidad de eventos por turnos de trabajo. Del mismo modo la utilización de una lista desplegable para categorizar al personal implicado y a quien descubrió el error se revela como una medida fácil de implantar con elevada repercusión en la facilidad de análisis.

Como conclusión se podría apuntar que parece inevitable por el momento la depuración de la base de datos antes de su análisis, y sería conveniente realizar unas sesiones prácticas formativas a los notificadores, así como introducir controles lógicos en los campos de clasificación del evento, fecha e *impacto_sobre_el_paciente* en el caso de RAM y transformar en campos desplegables con opciones cerradas los de *quien_descubrió*, *categoría_profesional* y *principio_activo*, aunque esta última transformación no está exenta de dificultades y habría que valorar su factibilidad.

Bibliografía

1. Estudio Nacional sobre Efectos Adversos ligados a la Hospitalización (ENEAS).Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [citado 29 Septiembre 2014] Disponible en: http://www.errorenmedicina.anm.edu.ar/pdf/recursos/documentos/43_Estudio_ENEAS.pdf
2. Khon LT, Corrigan JM, Donaldson MS eds. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press, 2000
3. Cohen MR. Why error reporting systems should be voluntary: they provide better information for reducing errors. BMJ. 2000;320:728-9.
4. Bañeres J, Cavero E, López L, Orrego C, Suñol R. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [citado 10 Enero 2012] Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS
5. Jimenez Torres NV. Calidad Farmacoterapéutica. Publicaciones de la Universidad de Valencia. 2006. p 67.
6. Vargas Castrillón E. La notificación de los efectos adversos de los medicamentos. An Med Interna. 2002;19:273-4.
7. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo;2010 [citado 4 Noviembre 2015] Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp3.pdf
8. Bujaldón-Querejeta N, Aznar-Saliente T, Esplá-González S, Ruíz-Darbonnéns S, Pons-Martínez L, Talens-Bolos A *et al.* Plan estratégico integral de seguridad en el uso de medicamentos en un departamento sanitario. Rev Calid Asist. 2014 [Citado 4 Noviembre 2015];29:43-50.
9. Generalitat valenciana. Conselleria de Sanitat. Cuidados 2.0.SINEA (Internet) [Citado 04 Noviembre 2015] Disponible en: http://cuidados20.san.gva.es/documents/16574/0/MANUAL+SINEA.pdf
10. Generalitat valenciana. Conselleria de Sanitat. Cuidados 2.0. Acuerdo de gestión 2014 [citado 04 Noviembre 2015]. Disponible en: http://cuidados20.san.gva.es/documents/505369/3416745/1...AG+2014+DEPARTAMENTOS+DE+SALUD.pdf
11. Wallace MD, Anderson TJ. Approaches to interface design. Interacting with computers 1993;5:259-78.
12. Carrol JM. Creating a design science of human-computer interaction. Interacting with computers 1993;5:3-12.
13. Moritz TE, Ellis NK, Villanueva CB, Steeger JE, Ludwig ST, Deegan NI. Development of an interactive management system for capturing large volumes of data. Medical Care. 1995;33:102-6.
14. Bonillo Martín A. Sistematización del proceso de depuración de los datos en estudios con seguimientos (Tesis Doctoral en internet) Barcelona: Universidad Autónoma;2003 [citada 04 Noviembre 2015]. Disponible en: http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/5481/abm1de1.pdf;jsessionid=20F1196F3D87E2DC07E37DA34CDFFD0C.tdx2?sequence=1
15. Granero R, Domenech JM, Bonillo A. Captura de datos clínicos con verificación aleatoria: una nueva técnica para controlar y verificar la calidad del registro. Psichothema. 2001;13:166-72
16. Graphpad software. Scientific software. Quickcalcs. [citado 04 Noviembre 2015] Disponible en: http://graphpad.com/quickcalcs/kappa2/
17. Cohen MR, Smetzer JL. Risk analysis and treatment. En Cohen MR ed. Medication errors. Washington DC. American Pharmaceutical Association; 1999.
18. Capellà D, Laporte JR .Capitulo 8: La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En JR Laporte y G Tognoni. Principios de epidemiología del medicamento 2 Ed. Barcelona. Mason Salvat Medicina. p147 [citado 4 Noviembre 2015] Disponible en: http://www.icf.uab.es/pem/libro.htm
19. Fleis JL.Statistical methods for rates and proportions. New York: Ed. John Wiley;1981.
20. Landis JR, Koch GG .The measurement of the observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33:159-74.
21. Berger RC, Kichak BA. Computerized physician order entry: helpful or harmful? J Am Med Inform Assoc. 2004;11:100–3.
22. Bradley VM, Steltenkamp CL, Hite KB. Evaluation of reported medication errors before and after implementation of computerized practitioner order entry. J Health Inf Manag. 2006;20:46–53.
23. Radley DC,Wasserman MR, Olsho LEW, *et al.* Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. J Am Med Inform Assoc. 2013;20:470-6.
24. Samaranayake NR, Cheung ST, Chui WC, Cheung BM. Technology-related medication errors in a tertiary hospital: a 5-year analysis of reported medication incidents. Int J Med Inform. 2012;81:828-33.
25. Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine): Drug Safety Communication - Potential Medication Errors Resulting from Name Confusion. FDA. [citado 4 Noviembre 2015]. Disponible en: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350817.htm
26. Boyle TA, Scobie AC, Mackinnon NJ, Mahaffe T. Implications of process characteristics on quality-related event reporting in communit pharmacy. Res Social Admin Pharm. 2012;8:76-86.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:
Robustillo Cortés MA, Morillo Verdugo R, Barreiro Fernández EM, Pavón Plata A, Monje Agudo P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients. Farm Hosp. 2017;41(4):518-526.

Robustillo Cortés MA, Morillo Verdugo R, Barreiro Fernández EM, Pavón Plata A, Monje Agudo P. Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+. Farm Hosp. 2017;41(4):518-526.

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients

Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+

María de las Aguas Robustillo Cortés[1], Ramón Morillo Verdugo[1], Esther María Barreiro Fernández[2], Ascensión Pavón Plata[2], Patricia Monje Agudo[3]

[1]Clinical Management Unit of Pharmacy, Hospital Universitario de Valme, Healthcare Management Area: South Seville. [2]School of Pharmacy, Universidad de Sevilla. [3]Clinical Management Unit of Pharmacy, Hospital Regional de Málaga. Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es
(Ramón Morillo Verdugo)

Recibido el 13 de enero de 2017;
aceptado el 7 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10751

Abstract

Objective: To determine the variation in the pharmacotherapy complexity index in HIV+ patients after hospital admission.

Method: A retrospective, single-center study with HIV+ patients on antiretroviral treatment (ART) who were admitted to hospital between 2008 and 2015 were conducted. Demographic, analytical, clinical and pharmacotherapy variables were collected, as well as those about the use of healthcare resources. The primary endpoint was the variation in the overall complexity index after a hospital admission, measured through the MRCI tool (University of Colorado). There was also an analysis of the variation in adherence to ART, and of the causes that led to an increase in pharmacotherapy complexity after hospitalization.

Results: The study included 146 patients (84.9% male) with 45.3 ± 9.1 years as mean age; 30.8% of these patients had experienced an admission to hospital in the previous year, with a median stay of seven days (IQR: 4-12,5). The mean overall complexity before hospital admission was 14.5 ± 7.2 vs. 16.5 ± 8.0 after admission, with a significant difference (1.97 [CI = 0.85;3.09]). The percentage of patients adherent to ART before admission was 58.3% vs. 41.8% after admission (p = 0.023). The only factor associated to an increase in complexity was having five or more chronic drugs prescribed before admission (OR = 3.146 [1.045-9.471]).

Conclusion: The overall pharmacotherapy complexity increased after hospital admission, reducing the adherence to ART. Chronic treatment prescribed before admission was the only factor associated with an increase in complexity after admission.

KEYWORDS
Pharmaceutical care; HIV; Hospital admission; Pharmacotherapy complexity.

Resumen

Objetivo: Determinar la variación del índice de complejidad farmacoterapéutico en pacientes VIH+ tras un ingreso hospitalario.

Método: Estudio unicéntrico, retrospectivo de pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral (TAR) que sufrieron un ingreso durante 2008-2015. Se recogieron variables demográficas, analíticas, clínicas, farmacoterapéuticas y de utilización de recursos sanitarios. La variable principal fue la variación del índice de complejidad global tras un ingreso hospitalario, medida a través de la herramienta MRCI (Universidad de Colorado). Además, se analizó la variación de la adherencia al TAR y se analizaron las causas que originaron un incremento de la complejidad farmacoterapéutica tras la estancia hospitalaria.

Resultados: Se incluyeron 146 pacientes (84,9% hombres) con una media de edad de 45,3 ± 9,1 años. El 30,8% de los pacientes habían registrado un ingreso en el año previo, con una mediana de duración de 7 días (IQR: 4-12,5). La media de complejidad global previa al ingreso fue de 14,5 ± 7,2 frente a 16,5 ± 8,0 después del mismo, con una diferencia significativa (1,97 [IC: 0,85; 3,09]). El porcentaje de pacientes adherentes al TAR fue 58,3% frente al 41,8%, posterior al ingreso, (p = 0,023). El único factor asociado al aumento de la complejidad fue tener prescrito cinco o más fármacos de manera crónica antes del ingreso (OR = 3,146 [1,045-9,471]).

Conclusión: La complejidad farmacoterapéutica global aumentó tras el ingreso disminuyendo la adherencia al TAR. El tratamiento crónico prescrito antes del ingreso fue el único factor asociado a un aumento de complejidad tras el mismo.

PALABRAS CLAVE
Atención farmacéutica; VIH; Ingreso hospitalario; Complejidad farmacoterapéutica.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

HIV infection has undergone a huge transformation since the first cases were diagnosed, at the start of the 80s. These changes have occurred not only due to the variation in the transmission ways and distribution of new patients incorporated for clinical follow-up, but also due to the great changes experienced in the survival of persons infected with HIV, thanks to a generalized access to effective antiretroviral treatment combinations (ARTs)[1]. As a result, the future of HIV care will require a change of mentality. So far, patient care has focused on the morbimortality associated with HIV/AIDS; in the next years, this approach will turn towards a scenario where the health experience of the HIV+ population will resemble increasingly that of the non-infected population, because their life expectancy will be increasingly similar to that of the overall population[2]. This has led to the use of concepts so far seldom associated with this type of patients, such as pluripathology or polypharmacy, because some studies show that the risk of suffering complications not associated with AIDS is higher than in the overall population[3,4]. In this sense, there has been research on cardiovascular conditions[5,6], neoplasias[7,8], liver conditions[9], chronic renal disease[10], osteoporosis[11,12], or neurocognitive disorders[13]. Similarly, an increasing number of publications show an increase in polypharmacy in this type of patients, an aspect that so far has been treated from a qualitative and less quantitative perspective, and how to manage it in real practice[14].

It goes without saying that overall patient care, and particularly Pharmaceutical Care for this type of patients, must adapt to these new circumstances. The American model for pharmaceutical practice already included within its recommendations the need for patient follow-up based on a pharmacotherapy complexity index[15]. Until then, the only publication was precisely the study by Martín S *et al.*[16], for HIV patients, that has been adapted and used in our setting with an on-line adaptation and update. However, this index referred exclusively to the complexity of antiretroviral treatment. Other authors have developed assessments for the quantitative estimation of the level of complexity of the complete pharmacotherapy, even with an analysis of its importance for HIV+ patients, though this has been mostly used in the outpatient setting[17,18].

However, even though there are studies conducted on HIV+ population that evaluate certain treatment aspects (errors, pharmacy interventions, interactions), so far no study has analyzed the impact of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of this type of subjects[19-21].

The objective of this study is to know the impact of hospital admission in the pharmacotherapy complexity index (CI) of HIV+ patients.

Method

A retrospective, single-centre study, including all HIV+ patients who were admitted to a hospitalization ward between the years 2006 and 2014 were conducted. The study excluded all those patients with a hospital stay <24 hours, or those without record of the minimum data necessary to conduct the study.

Hospital admission was defined as a >24 hour stay in a hospitalization ward, excluding visits to the Hospital ER or observation.

The following variables were collected: demographical (age, gender and transmission path), analytical results such as plasma viral load (copies/mL) and CD4 lymphocyte count (cell/uL), clinical (duration and cause of the admission, previous hospitalizations during the past year, CDC stage and number and type of infectious and non-infectious comorbidities (including co-infection with the hepatitis virus), social (Barthel Index, education, living alone, mental disorders, socioeconomic difficulties, addiction to drugs/alcohol), and finally pharmacotherapeutical variables, including antiretroviral and concomitant treatment, and adherence to ART before and after admission.

The primary endpoint of the study was the variation in the overall pharmacotherapy complexity index before and after hospital admission. The MCRI tool was used for calculating this index; this tool has been designed and validated by the University of Colorado, and is available in the following link: http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx

The secondary objective was the analysis of the potential factors associated with the variation in the complexity index.

For the calculation of adherence to ART, the SMAQ questionnaire was used, as well as the dispensing records for six months before and after hospital admission. The combination of drugs administered was obtained through the dispensing program for outpatients of the Pharmacy Unit (Dominion).

The rest of variables were obtained through computer search of the patient's Single Clinical Record.

In order to conduct the statistical analysis, data refinement was initially conducted, followed by a description of said data. Quantitative variables were summarized with means and typical deviations; or, in case of asymmetrical distributions, with medians and percentiles (P25 and P75); percentages were used for qualitative variables.

In order to compare the mean of quantitative variables, Student's t test was used for paired samples, as well as Wilcoxon's nonparametric test. Previously, data normality was confirmed through the Kolmogorov-Smirnov test, in order to decide on the use of parametric or non-parametric tests.

McNemar's Test was used to analyze the modification in dichotomous variables before and after hospital admission.

Finally, and with the objective to find prognostic factors for the increase in the complexity index, a binary logistical regression model was conducted after a previous univariate analysis, in order to identify the independent variables associated with this increase. If any variables were found, these would be entered into a multivariate model for their final selection ($p < 0.30$).

Results

The study included 146 patients (84.9% male) with 45.3±9.1 years as mean age. In the majority of cases (80.1%), the disease was contracted through parenteral use of drugs. At the time of admission, 62.2% of those patients with data presented undetectable viral load, and 70.9% had an acceptable immunological status, defined as a CD4 lymphocyte count >250 cell/μL[22].

Of these patients, 30.8% had been admitted to hospital once during the previous year, with 7 days as median hospital stay (IQR: 4.0-12-5). The main causes for admission are shown in figure 1.

Two or more non-infectious comorbidities were experienced by 31.8% of patients; while 79.5% of patients suffered at least one infectious comorbidity; it is worth highlighting that 79.5% of patients were co-infected with

Table 1. Demographical, analytical and clinical characteristics of the population at baseline.

Basal characteristics (n=146 patients)		
Male gender (%)		84.9% (n=124)
Age (years SD)		45.3±9.1
Transmission factor (%)	IVDU	80.1% (n=117)
	Sexual	19.9% (n=29)
Undetectable viral load (<50 copies/mL)		62.2% (n=69)
CD4 count	<250 cell/μL	29.1% (n=39)
	250-500 cell/μL	29.1% (n=39)
	>500 cell/μL	41.8% (n=56)
AIDS stage		65.1% (n=95)
Number of NON-infectious comorbidities	None	22.6 (33)
	1 Comorbidity	35.6 (52)
	≥2 Comorbidities	41.8 (61)
Number of infectious comorbidities	None	20.5 (30)
	1 Comorbidity	58.9 (86)
	≥2 Comorbidities	20.6 (30)
HCV co-infection		76.1% (n=105)
Number of hospitalizations during the previous year	0 previous admissions	69.7% (n=101)
	1 previous admission	15.2% (n=22)
	≥2 previous admissions	15.2% (n=22)

SD: Standard Deviation; IVDU: Intravenous Drug User; HCV: Hepatitis C virus.

the Hepatitis C virus. Table 1 shows the basal demographical and clinical characteristics of the patients included in the study.

Barthel Index was assessed in 38 patients; 76.1% of them had >80 scores out of 100. Only eight patients provided information about their level of education, five about their family support, and seven about their financial problems.

The main antiretroviral treatment was based in a combination with a protease inhibitor (45.9% of patients), followed by 39.7% patients treated with a combination of 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) plus 1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI); while 4.1% patients were on a combination of 2 NRTIs + Integrase Inhibitors (INSTIs). The remaining 10.3% of patients had been prescribed other non-conventional treatments.

Regarding concomitant medication, the mean number of drugs prescribed per patient was 2.3 ± 2.1; the most frequently prescribed drugs were those used against opioid dependency in 45 patients (13.4%), followed by anxiolytics in 41 patients (12.2%) and drugs for prevention and treatment of peptic ulcer in 40 patients (11.9%). The distribution of the rest of drugs appears in figure 3.

When analysing the primary variable, the overall mean CI previous to admission was 14.5 ± 7.2 vs. 16.5 ± 8.0 after admission, reaching statistical significance (1.97 [CI: 0.85; 3.09]). An identical conclusion was obtained from the non-parametric test (p = 0.001).

Regarding the assessment of adherence to ART, 58.3% of patients were adherent before admission vs. 41.8% who were adherent after admission (p = 0.023).

Finally, there was an analysis of potential factors responsible for an increase in complexity during admission. The multivariate analysis included treatment with NRTIs, treatment with INSTIs, taking ≥5 concomitant drugs, and a high basal pharmacotherapeutical complexity. The only factor associated with an increase in complexity was the prescription of 5 or more chronic drugs before admission, which triples the risk of increase in complexity after admission (OR = 3.146 [1.045-9.471]). The complete outcomes for univariate and multivariate analysis are shown in table 2.

Discussion

This study confirmed that after hospital admission there was an increase in pharmacotherapeutical complexity for HIV+ patients. Additionally, there was a reduction in adherence to antiretroviral treatment after these hospitalization episodes.

Different studies have analysed the modification in drug prescription after hospital admission in the overall population, particularly in elderly patients[23-25]. The study by Elliot *et al.*[23] reviewed the impact of hospitalization on pharmacotherapy complexity for elderly patients in an Internal Medicine Unit. There was a 4-point increase in chronic medication complexity, and of 6.7 points in overall medication. In our case, the absolute difference was of approximately 2 points. This difference can be due to the disparity in age and comorbidities between the patients in both studies (mean age 45.3 vs. 79.7). Regarding the simplification strategies used in the pharmacy intervention, these were confirmed to be more effective for the reduction of complexity in patients with a low number of drugs at admission, and in those admitted to Specialized Geriatric Units. The study by Stange *et al.*[26] analysed the evolution in pharmacotherapy complexity and adherence in >18-year-old patients with some chronic prescription for treating a cardiovascular or metabolic condition before, during and after admission. No significant differences were detected in any of these two parameters, though a positive trend was observed in adherence to medication. This can be due to the brief post-admission period (42 ± 7 days) taken, and the effect of recent hospitalization upon taking their medication.

Regarding the variation in pharmacotherapeutical adherence, the majority of studies point at the process of transition in care and hospital discharge as essential elements that can have a noticeable impact on this parameter[27-29]. In the study by *Sengstock et al.*[27] the following are stated as factors that contribute to non-adherence: treatment failure after hospital discharge, and lack of education on the importance of treatment and its adverse effects by the hospital staff, as well as the lack of specific indications. Besides, the presence of polypharmacy and multiple doses taken daily will also play an important role, as well as the excessive cost of drugs. At this point, healthcare education by healthcare professionals, particularly by the Pharmacist, who is an expert in medications, seems to be the key for an improvement in adherence after hospital admission.

On the other hand, only a limited number of studies have analyzed so far the complexity index and its impact on patient health outcomes. A relationship has been determined between an increase in complexity and the reduction of adherence in patients with cardiovascular disease, though the methodology for assessing complexity differs from the one used in this study[30]. The study by Jimenez *et al.*[31] associated a higher complexity index with a worse compliance of the objectives proposed in HIV+ patients on treatment with lipid lowering medication. At the same time, the low adherence to lipid lowering treatment also had a negative impact on the objectives proposed.

It seems clear that the analysis and the reduction in pharmacotherapy complexity should be a priority for all types of patients, but particularly for HIV+ patients. Even though the complexity of treatments for this infection has been drastically reduced in recent years, HIV evolution and chronification has led to patients presenting increasingly more age-related comorbidities, and an increase in the number and complexity of their overall pharmacotherapy regimens. Some of the barriers analyzed for the implementation of simplification strategies at hospital discharge include lack of time by physicians and the low acceptance of the strategies proposed by the pharmacists involved[32].

Finally, after analyzing the predictive factors associated with an increase in pharmacotherapy complexity after hospital admission, a high number of drugs prescribed before admission increased threefold the likelihood of higher complexity at hospital discharge.

The study by Montes *et al.*[33] already described how the number of concomitant drugs was a factor predicting re-hospitalization in HIV patients, together with the number of previous admissions during that year, the use of

Table 2. Distribution of reasons for admission of patients included in the study

Reasons for admission	Number of patients (%)
Infectious process	61 (42.1)
Unknown	19 (13.1)
Neurological alteration	13 (8.9)
HCV complications	9 (6.2)
Cardiovascular disease	9 (6.2)
Neoplastic process	9 (6.2)
Digestive tract surgery	6 (4.1)
Other	19 (13.1)

Table 3. Distribution of the pharmacological groups more widely used by patients as concomitant medication.

Drugs	Number of patients (%)
Opioid dependency	45 (13.5)
Anxiolytics	41 (12.3)
Peptic Ulcer	40 (12.0)
Prevention of *p. jirovecii*	19 (5.7)
Antidepressants	17 (5.1)
Sedatives	14 (4.2)
Antiaggregants	14 (4.2)
Antiepileptics	13 (3.9)
Diuretics	11 (3.3)
Antipsychotics	10 (3.0)
Analgesics	10 (3.0)
Betablockers	9 (2.7)
Others	91 (27.2)

Table 4. Factors predicting an increase in complexity in HIV+ patients after hospital admission. Univariate and multivariate analysis.

Variable	Increase in complexity n (%)	univariate *p*	Adjusted OR (95% CI)	multivariate *p*
Age (Years)				
< 50	65 (44)			
> 50	14 (10)	0.794	0.829 (0.335-2.053)	0.685
Gender				
Male	68 (55)			
Female	10 (48)	0.539	0.510 (0.183-1.422)	0.198
Transmission factor				
IVDU	64 (44)	0.773	-	-
Sexual	15 (10)			
Viral load (copies/mL)				
< 50	37 (33)	0.868	-	-
> 50	21 (19)			
CD4 count (cell/µL)				
< 250	19 (14)	0.332	-	-
> 250	55 (41)			
Presence of ≥2 No infectious comorbidities				
Yes	35 (24)	0.502	-	-
No	44 (30)			
HCV Co-infection				
Yes	56 (41)	0.670	-	-
No	19 (14)			
Type of ART				
2 NRTIs + NNRTI	39 (27)	0.273	1.586 (0.746-3.374)	0.231
2 NRTIs + PI/r	42 (29)	0.803	-	-
2 NRTIs + INSTI	5 (3)	0.065	0.405 (0.124-1.328)	0.136
Number of concomitant drugs				
< 5	64 (51)			
≥ 5	15 (71)	0.085	3.146 (1.045-9.471)	0.041
Previous adherence to ART				
Yes	29 (21)	0.517	-	-
No	45 (32)			
Complexity at admission				
High	28 (19)	0.001	0.264 (0.125-0.551)	<0.001
Low	51 (35)			

n: number of patients; OR: odds ratio; CI: confidence interval; IVDU: Intravenous Drug User; HCV: Hepatitis C virus; ART: antiretroviral treatment; NRTIs: nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs: non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors: PI/r: boosted protease inhibitor; INSTI: integrase inhibitor.

drugs and/or alcohol, detectable viral load, or a CD4 lymphocytes count < 200 cell/µL.

Regarding the study limitations, one of the main ones is the retrospective and single-centre design of the study. The lack of digitalization of clinical records prevented the incorporation of patients admitted before 2006. Regardless of this, the sample size was sufficient, and the statistical tests applied in the multivariate analysis allowed to establish the validity of the statistical analysis with the population included in the study (the Hosmer-Lemeshow test (p=0.815) indicates that results are valid and reliable). Moreover, the percentage of hospitalized patients and the treatments available for HIV+ patient management in previous years were radically different to the current ones.

Other aspect not assessed in the present study is the adherence to concomitant medication, and how this can be modified after hospital admission in the HIV population. Considering that HIV patients will typically present better adherence to antiretroviral treatment than to the rest of medications[34], we could reach the hypothesis that the data for adherence to concomitant medication will be lower than those before admission. In order to confirm these facts, it will be necessary to conduct a prospective study to analyze the overall complexity and adherence of all medication, and the potential impact on HIV patients of incorporating a strategy based on information, education, and pharmacotherapy simplification at discharge, conducted by a multidisciplinary team.

Likewise, this study does not include an assessment of health outcomes derived of lack of adherence at medium-long term in this type of patients; this is an aspect that will be necessary to find out in future research.

In conclusion, overall pharmacotherapy complexity increased after hospital admission, and there was a parallel reduction in adherence to ART. Chronic treatment prescribed before admission was the only factor associated with an increase in complexity after admission.

Bibliography

1. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet. 2008;372:293-99.
2. Growing older with the epidemic aging and HIV. Disponible en: http://www.gmhc.org/files/editor/file/a_pa_aging10_emb2.pdf Consultado 30/06/16
3. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J *et al.* The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. Drugs Aging. 2013;30:613-28.
4. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ *et al.* Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. HIV Clin Trials. 2015;16(3):117-24.
5. Currier JS, Taylor A, Boyd F, *et al.*: Coronary heart disease in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;33:506-12.
6. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W: Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. Eur J Med Res. 2000;5:329-33.
7. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, *et al.*: HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. AIDS. 2009;23:2337-45.
8. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, *et al.*: Incidence of Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52:203-08.
9. R, Sabin CA, Friis-Moller N, *et al.* Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. Arch. Intern. Med 2006;166:1632-41.
10. Islam FM, Wu J, Jansson J. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2012;12:234.
11. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK: Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3499-504.
12. Brown TT, Qaqish RB: Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS. 2006;20:2165-74.
13. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. J Neurovirol. 2011;17:3-16.
14. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. Clin Interv Aging. 2013;8:749-63.
15. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit.Am J Health Syst Pharm. 2011;68(12):1148-52. Disponible en: http://www.ajhp.org/content/68/12/1148.full.pdf+html. [Consultado el 30-06-2016]
16. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, *et al.* The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45(5):535-44.
17. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients with HIV. Ann Pharmacother. 2014;17;48(9):1129-37.
18. George J, Phun YT, Bailey MJ *et al.* Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. Ann Pharmacother. 2014;38(9):1369-76.
19. Rocha, BS, Silveira, MP, Moraes, CG, Kuchenbecker, RS, Dal-Pizzol, TS.J Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Pharm Ther. 2015;40(3):251-58.
20. Appolloni, L, Locchi, F, Girometti, N, Calza, L, Colangeli, V, Manfredi, R, *et al.* Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection. Infez Med. 2014;22(1):19-25.
21. Seden, K, Bradley, M, Miller, A, Beadsworth, M, y Khoo, S. The clinical utility of HIV outpatient pharmacist prescreening to reduce medication error and assess adherence. Int J STD AIDS. 2013;24(3):237-41.
22. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida .Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Disponible en: http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf (Consultado el 01/12/2016).
23. Elliot RA, O'Callaghan C. Impact of Hospitalisation on the Complexity of Older Patients' Medication Regimens and Potential for Regimen Simplification. Int J Clin Pharm. 2013;35:217-24.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;4;353(5):487-97.
25. Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42(2):103-9.
26. Stange D, Kriston L, von Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(3):573-80.
27. Sengstock D, Vaitkevicius P, Salama A, Mentzer RM. Under-prescribing and non-adherence to medications after coronary bypass surgery in older adults: strategies to improve adherence. Drugs Aging. 2012;29(2):93-103.
28. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, Nobili A. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. Drugs Aging. 2014;31(4):283-9.
29. Mitchell B, Chong C, Lim WK. Medication adherence 1-month after hospital discharge in medical inpatients. Intern Med J. 2016;46(2):185-92.
30. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Shrank WH. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. Arch Intern Med. 2011;9;171(9):814-22.
31. Jiménez R, Montes IM, Morillo R. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project. Farm Hosp. 2016;40(2):90-6.
32. Elliott RA. Reducing medication regimen complexity for older patients prior to discharge from hospital: feasibility and barriers. J Clin Pharm Ther. 2012;37(6):637-42.
33. Montes I, Monje P, Calvo E, Almeida Cv, Morillo R. Design and validation of a predictive model for 1-year hospital admission in HIV patients on antiretroviral treatment. Eur J Hosp Pharm ejhpharm-2015-000788Published Online.
34. DuChane J, Clark B, Hou J, Fitzner K, Pietrandoni G, Duncan I. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence to medications for comorbid conditions. J Am Pharm Assoc. 2014;54(5): 493-501.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La infección por VIH ha sufrido una enorme transformación desde los primeros casos diagnosticados, a principios de los 80. Estos cambios se han producido debido, no sólo a la variación en las vías de transmisión y a la distribución de los nuevos pacientes que se incorporan a seguimiento clínico sino también debido a los enormes cambios registrados en la supervivencia de las personas infectadas con VIH gracias al acceso generalizado a combinaciones efectivas de tratamientos antiretrovirales (TAR)[1]. A consecuencia de ello, el futuro de la atención al VIH requerirá un cambio de mentalidad. Hasta la fecha, la atención se ha centrado en la morbilidad y mortalidad ligada al VIH/SIDA. En los próximos años este enfoque girará hacía un escenario donde la experiencia de salud de la población VIH+ se asemeje más a la de la población no infectada ya que su esperanza de vida se aproxima cada vez más a la de la población general[2]. Fruto de ello, aparecen conceptos hasta ahora poco relacionados a este tipo de pacientes, como el de pluripatología o polifarmacia ya que, algunos estudios muestran que el riesgo de padecer complicaciones no relacionadas con el SIDA es más elevado que en la población general[3,4]. En este sentido se ha investigado sobre las enfermedades cardiovasculares[5,6], neoplasias[7,8], hepatopatías[9], enfermedad renal crónica[10], osteoporosis[11,12] , o trastornos neurocognitivos[13]. Igualmente, son cada vez mas las publicaciones que demuestran el incremento de la polifarmacia en este tipo de pacientes, aspecto que hasta ahora se ha tratado desde una perspectiva cualitativa y menos cuantitativa, y cómo manejarla en la práctica[14].

La atención sanitaria en general y, especialmente, la Atención Farmacéutica a este tipo de pacientes debe adaptarse, como no puede ser de otra manera, a estas nuevas circunstancias. Ya el modelo de práctica farmacéutica americano, incluía dentro de sus recomendaciones, la necesidad de llevar a cabo un seguimiento a los pacientes en base a un índice de complejidad de la farmacoterapia[15]. Hasta ese momento, el único estudio publicado era precisamente el de Martín S *et al.*[16], para pacientes VIH, que ha sido adaptado y utilizado en nuestro entorno con una adaptación y actualización en la web. Sin embargo, este índice hacia referencia en exclusiva a la complejidad del

tratamiento antirretroviral. Otros autores han desarrollado valoraciones para estimar cuantitativamente el nivel de complejidad de la farmacoterapia completa, incluso con análisis de su importancia en pacientes VIH, aunque se ha usado sobre todo en el ámbito ambulatorio[17,18].
Sin embargo, aunque hay estudios realizados sobre población VIH+ que valoran determinados aspectos de su tratamiento (errores, intervenciones farmacéuticas, interacciones) ningún estudio, hasta ahora, ha analizado como influye el ingreso hospitalario en la complejidad de la farmacoterapia de este tipo de sujetos[19-21].
El objetivo de este estudio es conocer la influencia del ingreso hospitalario en el índice de complejidad (IC) farmacoterapéutica del paciente VIH+.

Método

Estudio retrospectivo, unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes VIH+ que sufrieron un ingreso hospitalario en planta de hospitalización entre los años 2006-2014. Se excluyeron a todos aquellos pacientes cuya estancia hospitalaria fuera menor de 24 h o no tuvieran registrados los datos mínimos necesarios para desarrollar el estudio.
Se consideró ingreso hospitalario una estancia mayor de 24 horas en planta de hospitalización, excluyendo visitas a urgencias u observación.
Se recogieron variables demográficas (edad, sexo y vía de adquisición), analíticas como la carga viral plasmática (copias/mL) y la cifra de linfocitos CD4 (cel/uL), clínicas (duración del ingreso y su causa, hospitalizaciones previas en el último año, estadio CDC y número y tipo de comorbilidades infecciosas y no infecciosas (incluyendo la co-infección por virus hepatotrópos), sociales (índice de Barthel, estudios, vivir solo, desórdenes mentales, dificultades socioeconómicas, adicción a drogas/alcohol) y finalmente farmacoterapéuticas, en las que se incluyó el tratamiento antirretroviral y concomitante, la adherencia al TAR antes y después del ingreso.
La variable principal del estudio fue la variación del índice de complejidad farmacoterapéutico global antes y después del ingreso hospitalario. Para el cálculo de este índice se utilizó la herramienta MCRI diseñada y validada por la Universidad de Colorado, disponible en el siguiente enlace: http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx.
Como objetivo secundario se analizaron los posibles factores relacionados con la variación del índice de complejidad.
Para el cálculo de la adherencia al TAR se empleó el cuestionario SMAQ y los registros de dispensación seis meses antes y después del ingreso hospitalario. La combinación de fármacos administrados se obtuvo mediante el programa de dispensación a pacientes externos del servicio de farmacia (Dominion).
El resto de variables se obtuvieron por consulta informática de la Historia de Salud Única del paciente.
Para llevar a cabo el análisis estadístico, en primer lugar se realizó una depuración de los datos, procediendo después a la descripción de los mismos. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, con medianas y percentiles (P25 y P75) y las variables cualitativas con porcentajes.
Para comparar la media de las variables cuantitativas se realizó la prueba t de Student para muestras relacionadas y el test no paramétrico de Wilcoxon. Previamente se comprobó la normalidad de los datos con el test d Kolmogorov-Smirnov, con el fin de determinar la utilización de pruebas paramétricas o no paramétricas.
Se empleó el test de McNemar para analizar la modificación en las variables dicotómicas antes y después del ingreso hospitalario.
Por último, y con el objetivo de encontrar factores pronósticos de incremento del índice de complejidad , se realizó un modelo de regresión logística binaria tras un análisis univariante previo, para identificar las variables independientes relacionadas con este incremento. Caso de encontrar variables se introducirían en un modelo multivariante para su selección final ($p<0,30$).

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 146 pacientes (84,9% hombres) con una edad media de 45,3 ± 9,1 años. El factor mayoritario de adquisición de la enfermedad fue el consumo de drogas por vía parenteral con un 80,1%.
En el momento del ingreso, el 62,2% de los pacientes con datos presentaban carga viral indetectable y el 70,9% un estado inmunológico aceptable, definido como una cifra de linfocitos CD4 superior a 250 cel/μL[22].
El 30,8% de los pacientes habían registrado un ingreso en el año previo y la mediana de la estancia hospitalaria fue de 7 días (IQR: 4.0-12,5). Las principales causas de ingreso se recogen en la figura 1.
El 31,8% de los pacientes padecía 2 o más comorbilidades no infecciosas y el 79,5% al menos una infecciosa, destacando que el 79,5% de los pacientes estaban co-infectados por el virus de la hepatitis C. Las características demográficas y clínicas básales de los pacientes del estudio se incluyen en la tabla 1.
Se valoró el índice de Barthel en 38 pacientes con un 76,1% de los mismos con una puntuación superior a 80 puntos sobre 100. Tan sólo ocho pacientes informaron sobre su nivel de estudios, cinco sobre su apoyo familiar y siete sobre sus problemas económicos.
El tratamiento antirretroviral mayoritario estaba basado en una combinación con un inhibidor de la proteasa (45,9%), seguido de un 39,7% compuesto por 2 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleóticos/nucleósidos (ITIAN) más un no análogo (ITINN) y un 4,1% por 2 ITIAN+ inhibidores de la integrasa (InIn). El 10,3% tuvo prescrito otros regímenes no convencionales.
En relación a la medicación concomitante, el número medio de fármacos prescrito por paciente fue de 2,3 ± 2,1, siendo los fármacos más frecuentemente prescritos los usados contra la dependencia de opioides en 45 pacientes (13,4%), seguido de ansiolíticos en 41 (12,2%) y de fármacos para la prevención y tratamiento de la úlcera péptica con 40 pacientes (11,9%). La distribución del resto de fármacos se muestra en la figura 3.
Analizando la variable principal, la media de IC global previa al ingreso fue de 14,5 ± 7,2 frente a 16.5 ± 8.0 después del mismo alcanzando la significación estadística (1,97 [IC: 0,85; 3,09]). Idéntica conclusión se obtuvo de la prueba no paramétrica ($p=0,001$).
En cuanto a la valoración de la adherencia al TAR, el 58,3% de los pacientes fueron adherentes antes del ingreso frente al 41,8% que lo fue después del mismo ($p=0,023$).
Por último, se analizaron posibles factores responsables del aumento de la complejidad durante el ingreso. Se incluyeron en el análisis multivariante el tratamiento con ITIAN, el tratamiento con InIn, tomar un número mayor o igual que cinco fármacos concomitantes y la complejidad farmacoterapéutica elevada de partida. El único factor asociado al aumento de la complejidad fue tener prescrito cinco o más fármacos de manera crónica

Tabla 1. Características demográficas, analíticas y clínicas basales de la población.

Características basales (n=146 pacientes)		
Sexo varón (%)		84,9% (n=124)
Edad (años SD)		45,3±9,1
Factor de Adquisición (%)	ADVP	80,1% (n=117)
	Sexual	19,9% (n=29)
Cv Indetectable (<50 cop/mL)		62,2% (n=69)
Cifras CD4	<250 cel/μL	29,1% (n=39)
	250-500 cel/μL	29,1% (n=39)
	>500 cel/μL	41,8% (n=56)
Estadio SIDA		65,1% (n=95)
Número de comorbilidades NO infecciosas	Ninguna	22,6 (33)
	1 Comorbilidad	35,6 (52)
	≥2 Comorbilidades	41,8 (61)
Número de comorbilidades Infecciosas	Ninguna	20,5 (30)
	1 Comorbilidad	58,9 (86)
	≥2 Comorbilidades	20,6 (30)
Co-infección VHC		76,1% (n=105)
Número de Hospitalizaciones año previo	0 Ingresos previos	69,7% (n=101)
	1 Ingreso Previo	15,2% (n=22)
	≥2 Ingresos previos	15,2% (n=22)

Sd: Desviación estándar; ADVP: Usuario de droga por vía parenteral; Cv: Carga Viral; cop: copias; VHC: Hepatitis C.

antes del ingreso, lo que triplica el riesgo de aumentar la complejidad tras el ingreso (OR = 3,146 [1,045-9,471]). Los resultados completos del análisis univariante y multivariante se muestran en la tabla 2.

Discusión

En este estudio se constató que tras un ingreso hospitalario aumentaba la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH+. Adicionalmente, la adherencia al tratamiento antirretroviral tras estos episodios de hospitalización disminuyó.

En varios estudios se ha analizado como se modifica la prescripción de fármacos tras un ingreso hospitalario en población general, especialmente en el paciente anciano[23-25]. En el trabajo de Elliot *et al.*[23] se revisó el impacto de la hospitalización en la complejidad farmacoterapéutica en pacientes ancianos de unidades de medicina interna. Se produjo un incremento de 4 puntos de la complejidad en la medicación crónica y de 6,7 puntos en la medicación global. En nuestro caso, la diferencia absoluta fue aproximadamente 2 puntos. Está diferencia puede deberse a la disparidad de edad y comorbilidades de los pacientes de ambos estudios (media de edad 45,3 vs. 79,7). En cuanto a las estrategias de simplificación empleadas en la intervención farmacéutica se constata que son más efectivas en la disminución de la complejidad en pacientes con un número bajo de fármacos al ingreso y en los ingresados en unidades especializadas en geriatría. En el estudio de Stange *et al.*[26] se analizó la evolución de la complejidad farmacoterapéutica y de la adherencia en pacientes mayores de 18 años con alguna prescripción crónica para tratar una enfermedad cardiovascular o metabólica antes, durante y después del ingreso. No detectaron diferencias significativas en ninguno de los dos parámetros aunque se observó una tendencia positiva en la adherencia a la medicación. Esto puede deberse al corto periodo post-ingreso (42 ± 7 días) tomado y el efecto de la reciente hospitalización en la toma de fármacos.

En relación a la variación de la adherencia farmacoterapéutica, la mayoría de estudios disponibles señalan el proceso de transición asistencial y el alta hospitalaria como un elemento fundamental que puede afectar notablemente a este parámetro[27-29]. En el trabajo de Sengstock *et al.*[27] se señalan como factores que favorecen la no adherencia el fallo del tratamiento tras el alta hospitalaria y la falta de educación sobre la importancia del tratamiento y sobre sus efectos adversos por parte del personal hospitalario así como la ausencia de indicaciones concretas. Además también adquiere un papel importante la presencia de polifarmacia y la toma de dosis múltiples diarias, así como el coste excesivo de los fármacos. En este punto, la educación sanitaria por parte de los profesionales sanitarios, particularmente del farmacéutico, experto en medicamentos, parece clave para la mejora de la adherencia tras un ingreso hospitalario.

Por otro lado, hasta el momento, los estudios que analizan el índice de complejidad y su repercusión en los resultados en salud de los pacientes son escasos. Se ha establecido una relación entre un aumento de la complejidad con la disminución de la adherencia en pacientes con enfermedad cardiovascular aunque la metodología de la valoración de la complejidad difiere de la empleada en este estudio[30]. En el trabajo de Jimenez *et al.*[31], se asoció un mayor índice de complejidad con un peor cumplimiento de los objetivos propuestos en pacientes VIH+ en tratamiento con hipolipemiantes. A su vez la baja adherencia al tratamiento hipolipemiante también repercutió negativamente en los objetivos propuestos.

Tabla 2. Distribución de los motivos de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio.

Motivos de Ingreso	Número de pacientes (%)
Proceso Infeccioso	61 (42,1)
Desconocido	19 (13,1)
Alteraciones Neurológicas	13 (8,9)
Complicaciones VHC	9 (6,2)
Enfermedad Cardiovascular	9 (6,2)
Proceso Neoplásico	9 (6,2)
Cirugía Digestiva	6 (4,1)
Otros	19 (13,1)

Parece claro que el análisis y la disminución de la complejidad farmacoterapéutica debe ser una prioridad en todo tipo de pacientes. En los pacientes VIH+ especialmente, ya que aunque los tratamientos propios para su infección han disminuido su complejidad drásticamente en los últimos años, la evolución del VIH y su cronificación ha provocado que los pacientes presenten cada vez más comorbilidades asociadas a la edad y un aumento en el número y complejidad de sus regímenes farmacoterapéuticos globales. Entre las barreras analizadas para la implementación de estrategias de simplificación al alta hospitalaria se encuentra la falta de tiempo de los facultativos y la poca aceptación de las estrategias propuestas por los farmacéuticos implicados[32].

Finalmente, tras analizar los factores predictivos relacionados con el aumento de la complejidad farmacoterapéutica tras un ingreso hospitalario, un número elevado de fármacos prescritos previamente al ingreso multiplicó por tres las posibilidades de aumentar la complejidad al alta hospitalaria.

Ya en el estudio de Montes *et al.*[33] se describió como el número de fármacos concomitantes era un factor predictor de reingreso hospitalario en pacientes VIH, junto con el número de ingresos previos en ese año, el consumo de drogas y/o alcohol, la cara viral detectable o la cifra de linfocitos CD4 inferior a 200 cel/µL.

En cuanto a las limitaciones del estudio, una de las principales se debe al diseño retrospectivo y unicéntrico del estudio. La falta de digitalización de las historias clínicas impidió incorporar pacientes anteriores al año 2006. A pesar de ello, el tamaño de muestra es suficiente y los test estadísticos aplicados en el análisis multivariante, permitieron establecer la validez del análisis estadístico con la población incluida en el estudio (la prueba de Hosmer y Lemeshow (p = 0,815) indica que los resultados son válidos y fiables). Además en fechas anteriores el porcentaje de pacientes ingresados y los tratamientos disponibles para el manejo de los pacientes VIH+ eran radicalmente distintos a los actuales.

Otro aspecto que no se ha valorado en el presente estudio es la adherencia a la medicación concomitante y como puede modificarse tras el ingreso hospitalario en la población VIH. Teniendo en cuenta que los pacientes VIH, por norma general, son más adherentes al tratamiento antirretroviral que al resto de fármacos[34], podríamos hipotetizar que los datos de adherencia a la medicación concomitante serán inferiores a los previos al ingreso. Para confirmar estos hechos será necesario realizar un estudio prospectivo que analicé la complejidad global y al adherencia a toda la medicación y la repercusión que puede tener la incorporación de una estrategia basada en la información, educación y simplificación farmacoterapéutica al alta, llevada a cabo por un equipo multidisciplinar, en los pacientes VIH.

Igualmente, tampoco se ha realizado en el estudio una valoración de los resultados en salud derivados de la falta de adherencia a medio-largo plazo en este tipo de pacientes, aspecto también que sería necesario conocer en futuras investigaciones. En conclusión, en nuestro estudio la complejidad farmacoterapéutica global se incrementó tras el ingreso hospitalario y paralelamente disminuyó la adherencia al TAR. El tratamiento crónico prescrito antes del ingreso fue el único factor asociado a un aumento de complejidad tras el mismo.

Tabla 3. Distribución de los grupos farmacológicos más usados por los pacientes como medicación concomitante.

Fármacos	Número de pacientes (%)
Dependencia de opioides	45 (13,5)
Ansiolíticos	41 (12,3)
Úlcera péptica	40 (12,0)
Prevención *p. jirovecii*	19 (5,7)
Antidepresivos	17 (5,1)
Sedantes	14 (4,2)
Antiagregantes	14 (4,2)
Antiepilépticos	13 (3,9)
Diuréticos	11 (3,3)
Antipsicóticos	10 (3,0)
Analgésicos	10 (3,0)
Betabloqueantes	9 (2,7)
Otros	91 (27,2)

Tabla 4. Factores predictores de aumento de complejidad tras ingreso hospitalaria en pacientes VIH+. Análisis univariante y multivariante.

Variable	Aumento Complejidad n (%)	*p* univar	OR ajustado (95% IC)	*p* multivar
Edad (Años)				
< 50	65 (44)			
> 50	14 (10)	0,794	0,829 (0,335-2,053)	0,685
Sexo				
Hombre	68 (55)			
Mujer	10 (48)	0,539	0,510 (0,183-1,422)	0,198
Factor de adquisición				
ADVP	64 (44)	0,773	-	-
Sexual	15 (10)			
Carga viral (cop/mL)				
< 50	37 (33)	0,868	-	-
> 50	21 (19)			
Cifra de CD4 (cel./µL)				
< 250	19 (14)	0,332	-	-
> 250	55 (41)			
Presencia de ≥2 comorbilidades No infecciosas				
Si	35 (24)	0,502	-	-
No	44 (30)			
Co-Infección VHC				
Si	56 (41)	0,670	-	-
No	19 (14)			
Tipo de TAR				
2 ITIAN + ITINN	39 (27)	0,273	1,586 (0,746-3,374)	0,231
2 ITIAN + IP/r	42 (29)	0,803	-	-
2 ITIAN + InI	5 (3)	0,065	0,405 (0,124-1,328)	0,136
Núm. de fármacos concomitantes				
< 5	64 (51)			
≥ 5	15 (71)	0,085	3,146 (1,045-9,471)	0,041
Adherencia al TAR previa				
Si	29 (21)	0,517	-	-
No	45 (32)			
Complejidad al ingreso				
Alta	28 (19)	0,001	0,264 (0,125-0,551)	<0,001
Baja	51 (35)			

n: número de pacientes;OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza; ADVP: Usuario de droga por vía parenteral; VHC: Virus de la Hepatitis C; TAR: Tratamiento antirretroviral; ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos; ITINN; Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos; IP/r: Inhibidor de la proteasa potenciado; InI: Inhibidor de la integrasa.

Bibliografía

1. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet. 2008;372:293-99.
2. Growing older with the epidemic aging and HIV. Disponible en: http://www.gmhc.org/files/editor/file/a_pa_aging10_emb2.pdf Consultado 30/06/16
3. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J *et al.* The next therapeutic challengein HIV: polypharmacy. Drugs Aging. 2013;30:613-28.
4. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ *et al.* Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. HIV Clin Trials. 2015;16(3):117-24.
5. Currier JS, Taylor A, Boyd F, *et al.*: Coronary heart disease in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;33:506-12.
6. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W: Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. Eur J Med Res. 2000;5:329-33.
7. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, *et al.*: HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. AIDS. 2009;23:2337-45.
8. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, *et al.*: Incidence of Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52:203-08.
9. R, Sabin CA, Friis-Moller N, *et al.* Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. Arch. Intern. Med 2006;166:1632-41.
10. Islam FM, Wu J, Jansson J. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2012;12:234.

11. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK: Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3499-504.
12. Brown TT, Qaqish RB: Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS. 2006;20:2165-74.
13. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. J Neurovirol. 2011;17:3-16
14. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. Clin Interv Aging. 2013;8:749-63.
15. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit.Am J Health Syst Pharm. 2011;68(12):1148-52. Disponible en: http://www.ajhp.org/content/68/12/1148.full.pdf+html. [Consultado el 30-06-2016]
16. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, *et al.* The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45(5):535-44.
17. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients with HIV. Ann Pharmacother. 2014;17;48(9):1129-37.
18. George J, Phun YT, Bailey MJ *et al.* Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. Ann Pharmacother. 2014;38(9):1369-76.
19. Rocha, BS, Silveira, MP, Moraes, CG, Kuchenbecker, RS, Dal-Pizzol, TS.J Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Pharm Ther. 2015;40(3):251-58.
20. Appolloni, L, Locchi, F, Girometti, N, Calza, L, Colangeli, V, Manfredi, R, *et al.* Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection. Infez Med. 2014;22(1):19-25.
21. Seden, K, Bradley, M, Miller, A, Beadsworth, M, y Khoo, S. The clinical utility of HIV outpatient pharmacist prescreening to reduce medication error and assess adherence. Int J STD AIDS. 2013;24(3):237-41.
22. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida .Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Disponible en: http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf (Consultado el 01/12/2016).
23. Elliot RA, O'Callaghan C. Impact of Hospitalisation on the Complexity of Older Patients' Medication Regimens and Potential for Regimen Simplification. Int J Clin Pharm. 2013;35:217-24.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;4;353(5):487-97.
25. Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42(2):103-9.
26. Stange D, Kriston L, von Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(3):573-80.
27. Sengstock D, Vaitkevicius P, Salama A, Mentzer RM. Under-prescribing and non-adherence to medications after coronary bypass surgery in older adults: strategies to improve adherence. Drugs Aging. 2012;29(2):93-103.
28. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, Nobili A. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. Drugs Aging. 2014;31(4):283-9.
29. Mitchell B, Chong C, Lim WK. Medication adherence 1 month after hospital discharge in medical inpatients. Intern Med J. 2016;46(2):185-92.
30. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Shrank WH. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. Arch Intern Med. 2011;9;171(9):814-22.
31. Jiménez R, Montes IM, Morillo R. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project. Farm Hosp. 2016;40(2):90-6.
32. Elliott RA. Reducing medication regimen complexity for older patients prior to discharge from hospital: feasibility and barriers. J Clin Pharm Ther. 2012;37(6):637-42.
33. Montes I, Monje P, Calvo E, Almeida Cv, Morillo R. Design and validation of a predictive model for 1-year hospital admission in HIV patients on antiretroviral treatment. Eur J Hosp Pharm ejhpharm-2015-000788Published Online.
34. DuChane J, Clark B, Hou J, Fitzner K, Pietrandoni G, Duncan I. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence to medications for comorbid conditions. J Am Pharm Assoc. 2014;54(5):493-501.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

García-Iranzo EM, Rodríguez-Lucena FJ, Matoses-Chirivella C, García-Monsalve A, Murcia-López AC, Navarro-Ruiz A. Pharmacokinetic monitoring of chronic treatment with digoxin from Primary Health Care. Farm Hosp. 2017;41(4):527-532.

García-Iranzo EM, Rodríguez-Lucena FJ, Matoses-Chirivella C, García-Monsalve A, Murcia-López AC, Navarro-Ruiz A. Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria. Farm Hosp. 2017;41(4):527-532.

ORIGINAL BREVE
Artículo bilingüe inglés/español

Pharmacokinetic monitoring of chronic treatment with digoxin from Primary Health Care

Seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina desde Atención Primaria

Emma M García-Iranzo, Francisco J Rodríguez-Lucena, Carmen Matoses-Chirivella, Ana García-Monsalve, Ana Cristina Murcia-López, Andrés Navarro-Ruiz

Pharmacy Unit of the Hospital General Universitario de Elche. Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
franrolu@gmail.com
(Francisco J Rodríguez-Lucena)

Recibido el 9 de enero de 2017;
aceptado el 10 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10748

Abstract

Objetive: To assess the pharmacokinetic monitoring of SDC performed from primary healthcare (PH) in patients with chronic treatment.

Methods: Cross-sectional retrospective study of patients with chronic treatment with digoxin belonging to the department of a General University Hospital.

Data were analized: age, sex, diagnosis, number of serum digoxin concentration determinations, date and origin of the request for monitoring, analytical result and pharmacokinetic assessment are collected.

Results: 624 patients are undergoing chronic treatment with digoxin, 68% women, mean age 78.4 (39-98) years. 308 (49.4%) patients haven't analytical determination of SDC (Group 1), 183 (29.3%) patients have a SDC occasionally performed with a request from specialist care (Group 2) and 133 (21,3%) patients have CSD performed with a request from primary healthcare doctors, with an average of 2.42 monitoring per patient and year (Group 3). These are those patients who have pharmacokinetic monitoring of chronic treatment with digoxin.

Of the group 2.25 (13.6%) patientes were hospital admission from emergency department for presenting digitalis intoxication with CSD>2 ng/ml, and 39 (21.3%) patients for low dosing with CSD<0.5 ng/ml. Group 3.4 (3%) patients presented digitalis intoxication and 5 (3.8%) for insufficient dosing.

Conclusions: A small proportion of patients undergoing chronic treatment with digoxin are under pharmacokinetic monitoring and a reduction in complications derived from inappropriate CSD compared to those not under pharmacokinetic follow-up is observed.

KEYWORDS
Digoxin; Serum concentration; Monitoring; Healthcare.

Resumen

Objetivo: Evaluar el seguimiento farmacocinético de las CSD que se realiza desde Atención Primaria (AP) en pacientes con tratamiento crónico.

Métodos: Estudio trasversal observacional retrospectivo de pacientes en tratamiento crónico con digoxina que pertenecen al departamento de un Hospital General Universitario.

Se recogen datos de edad, sexo, diagnóstico, número de determinaciones séricas de digoxina realizadas, fecha y origen de la solicitud de monitorización, resultado analítico y valoración farmacocinética. (Infradosificación, normodosificación o supradosificación).

Resultados: 624 pacientes están en tratamiento crónico con digoxina: 68% mujeres, edad media 78,4 (39-98) años. 308 (49,4%) pacientes no tienen realizada ninguna determinación analítica de CSD (Grupo 1), 183 (29,3%) pacientes tienen CSD realizadas de manera esporádica con solicitud tramitada desde Atención Especializada (Grupo 2) y 133 (21,3%) pacientes tienen CSD realizadas de manera periódica con solicitud cursada por médicos de AP, con un promedio de 2,42 monitorizaciones por paciente y año (Grupo 3). Estos son los que tienen un seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina.

Del Grupo 2,25(13,6%) entran por el Servicio de Urgencias por presentar intoxicación digitálica con CSD>2 ng/ml, y 39 (21,3%) pacientes por baja dosificación con CSD<0,5ng/ml. Del Grupo 3,4 (3%) presentan intoxicación digitálica y 5 (3,8%) infradosificación.

Conclusiones: Una pequeña parte de los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con digoxina están en seguimiento farmacocinético. Se observa una reducción de las complicaciones derivadas de CSD inapropiadas con respecto a los que no están en seguimiento farmacocinético.

PALABRAS CLAVE
Digoxina; Concentración sérica; Monitorización; Atención Primaria; Tratamiento crónico.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Contribution to scientific literature

Published bibliography, such as the DIG clinical trial, supports that digoxin must be used while monitoring serum concentration, creatinine levels, and potassium levels, in order to minimize the risk of toxicity. To conduct an adequate pharmacokinetic follow-up of digoxin concentrations in serum in patients under chronic treatment will be useful for an adequate pharmacological management of HF (heart failure) and AF (atrial fibrillation). Serum digoxin concentrations (SDC) are a major factor to predict toxicity, and are associated with mortality rates; therefore, an individualized dosing will be particularly interesting for these patients.

This study shows that patients on chronic treatment with digoxin who have no pharmacokinetic follow-up of serum concentrations by Primary Care will require emergency healthcare with higher frequency. Digoxin lab tests requested from the Emergency Unit shows a significant proportion of patients with SDCs beyond therapeutic range; the majority are above the interval, and present clinical expressions of toxicity. This study reinforces the recommendations stating that pharmacokinetic monitoring of SDCs must be one more parameter to be controlled in the follow-up of patients on digitalis treatment, in order to minimize the risk of toxicity.

Introduction

Cardiac glycosides cause a positive inotropic effect, they reduce sympathetic activation, and have electrophysiological properties. These actions are the basis for their use in the treatment of two relevant clinical situations: Congestive Heart Failure due to systolic dysfunction, and supraventricular tachyarrhythmia such as atrial fibrillation. Digitoxin has not been available in many countries since the 80s, and therefore digoxin is the most widely used in clinical practice.

Even though it is no longer first choice treatment, mainly due to the widespread use of beta-blockers, amiodarone and calcium antagonists, the efficacy of digoxin has been supported by numerous clinical trials [1,2] such as PROVED[3] or RADIANCE[4].

Due to its pharmacokinetic characteristics, digoxin presents a narrow therapeutic range that defines its safety and efficacy: serum digoxin concentration (SDC) must be between 0.8 and 2ng/mL (1-2.5nmol/l)[5]. Clinical trials have demonstrated that, in patients with normal sinus rhythm, the benefit of digoxin therapy has appeared with mean concentrations of 0.5-1.75 ng/ml[6], and the *post-hoc* analysis of the *Digitalis Investigation Group* (DIG) study[1,7] has demonstrated an improvement in results in patients with serum digoxin concentrations between 0.5 and 0.8ng/ml.

The coverage offered by Primary Care (PC) has resulted in the essential role of GPs in the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Congestive Heart Failure (CHF) and Atrial Fibrillation (AF). The most recent recommendations [8,9] are positioned in favour of monitoring serum digoxin concentrations as one more parameter to be controlled in the follow-up of patients on chronic digitalis treatment. The objective is to individualize therapy through the use of pharmacokinetic criteria, in order to find a balance between maximum efficacy and minimum toxicity, orientated by lab tests determining the serum concentration of the drug.

If SDCs go beyond the upper end of the interval, there is a higher risk of presenting clinical expressions of toxicity; on the other hand, concentrations below this range can lead to poor disease control. The most frequent expressions of digitalis toxicity are: nausea, vomiting, diarrhoea, asthenia, dizziness and confusion, together with hydroelectrolytic and electrocardiographic alterations (sinus brachycardia, atrioventricular block and extrasystole). Monitoring is particularly important in persons with chronic renal impairment, because a significant reduction in renal function can lead to a build-up of digoxin, and favour its toxicity. But there are also other factors such as age, thyroid function, or drug interactions, which can have an impact on SDC variations [10].

The objective of this study is to assess the pharmacokinetic follow-up of SDCs conducted from PC in patients on chronic treatment with digoxin within our area.

Methods

An observational retrospective study of patients on chronic treatment with digoxin. On March, 2015, a transversal cut was made of all patients on treatment with digoxin within the area of a General University Hospital with 6 Health Centres (HCs) affiliated, and a population of referral of approximately 200,000 inhabitants.

Information about patients on chronic treatment with digoxin was obtained from the database provided from PC through the Abucasis® program. This information was compared in the Pharmacy Unit with the database from the Hospital Pharmacokinetic Unit, where there is a record of all lab test results for drugs conducted from 2006 until today.

Data were collected, including demographic details (age and gender), diagnosis, number of serum digoxin concentration tests conducted, data and source of the application for monitoring (HC and physician assigned per patient), lab test results, and pharmacokinetic assessment (underdosing, normal dosing, or overdosing).

The results from the six HCs in the area were collated, and patients were classified into three groups:

Group 1

Patients with non-monitored serum digoxin concentrations; Patients for whom no lab test for digoxin determination has been conducted.

Group 2

Patients with known serum digoxin concentrations, but not monitored from PC: Patients with one or more digoxin lab tests which coincide with their visits to ER or admission to the hospitalization ward. Lab test determinations were managed exclusively from Specialized Care (SC), either by the Emergency Unit or the hospitalization units of the hospital.

Group 3

Patients with known serum digoxin concentrations that are monitored from PC: These are patients with tests requested by PC physicians, with pharmacokinetic follow-up of chronic treatment with digoxin, including patients with digoxin tests conducted periodically or on specific occasions.

There was a comparison between Groups 2 and 3 in order to determine the utility / value of the pharmacokinetic follow-up of SDCs. To this aim, there was a quantification of the number of patients who attend the Emergency Unit with inadequate digoxin levels, requested from the Emergency Unit due to suspected underdosing or poisoning. Besides, there was also an assessment in Group 3 of the annual frequency of lab test determinations.

Results

In total, 624 patients are on chronic treatment with digoxin in our area: 68% of them are women, with a mean age of 78.4 (39-98) years; 41 have a HF diagnosis (6.6%); 339 have an AF diagnosis (54.1%); 77 present AF + HF (12.3%), and 169 have other diagnoses (27%).

After comparing databases, the result obtained was that 308 patients (49.4%) on chronic treatment with digoxin have no lab test determination of their serum concentration, and are included in Group 1; while 316 patients (50.6%) have one or more lab test determinations, and belong to Groups 2 and 3.

Regarding the patients classified in Groups 2 and 3 with SDC determinations recorded in the database of our hospital unit, in 183 (57.9%) cases, the request was conducted by SC physicians at specific moments; these patients belong to Group 2. On the other hand, 133 patients (42.1%) have SDC values recorded due to a monitoring request by PC physicians in a periodical way. These patients are classified within Group 3.

Of the patients assigned to Group 2, with serum digoxin concentrations not monitored by PC, 25 patients (13.6%) have attended the Emergency Unit in 29 occasions due to digitalis poisoning symptoms, with serum digoxin levels above 2ng/ml; and 39 more patients (21.3%) have attended the Emergency Unit in 46 occasions due to underdosing symptoms, with a SDC below 0.5ng/ml.

According to the established definition for Patient on Pharmacokinetic Follow-up of SDCs by PC (Group 3), 133 (21.3%) of the 624 patients on chronic treatment with digoxin belong to this group, with an average 2.42 monitorings conducted per patient and year (1.52 monitorings / patient / year from the HC with the lower frequency of pharmacokinetic controls,

Table 1. Number of patients on digoxin treatment and number of patients on pharmacokinetic treatment per health centre assigned

	Patients on chronic treatment with digoxin	Patients on pharmacokinetic follow-up	Mean number of tests per patient / year
HC 1	116	31	1.93
HC 2	53	19	1.52
HC 3	111	18	2.05
HC 4	177	34	2.00
HC 5	116	17	3.29
HC 6	51	14	3.78

HC: Health Centre.

and 3.78 monitorings / patient / year from the HC that requests lab test determinations with the highest frequency). (Table 1: Results by HC.)
On the other hand, 4 (3%) of the patients classified in Group 3 have visited the Emergency Unit due to digitalis poisoning, and 5 (3.8%) due to underdosing.

Discussion

The outcomes of the study have revealed that there is a significant number of patients in our area on digoxin treatment for two prevalent diagnoses: HF and AF. The mean age of the study population was around 78 years. Monitoring is particularly important in persons with chronic renal impairment or reduced renal clearance, because these present a lower volume of distribution for digoxin, as well as a very important reduction in its elimination, and these circumstances require a dosing adjustment in order to prevent overdosing[11] (Table 2. Situations that will modify SDCs.)
No lab test determination has been conducted for serum digoxin concentrations in almost half of the study population (Group 1), and therefore it is not known whether these are within therapeutic range. Various published articles state that serum digoxin concentration monitoring must be one more parameter to be controlled within the follow-up of patients on digitalis treatment, in order to minimize the risk of toxicity.[8,9,12]
In our study, only 20% of the total population on this chronic treatment is being monitored through tests for drug detection in serum (Group 3). Besides, there are clear differences in terms of monitoring frequency among the six HCs within this area.
The most recent recommendations regarding the regularity of SDC monitoring state that a first control must be conducted for HF at 7-10 days after treatment initiation or change of dose; at this time, a stable situation should have been reached.[9] Subsequently, this pharmacokinetic control in stable patients should be repeated every 3-6 months, or earlier in case of clinical changes or suspected toxicity.[9] When digoxin is used in AF, the frequency of pharmacokinetic monitoring is not as well defined as for HF. Publications suggest that it should be monitored periodically, without mentioning any specific time.[8,9,10,12]
The data of the study also reveal disparities in the number of visits to the Emergency Unit due to inadequate dosing; these are significantly higher in the group of patients without pharmacokinetic follow-up (Group 2): 10% more patients in this group have attended the Emergency Unit because they presented digitalis poisoning, while 16% more patients in the same group have presented symptoms of underdosing. These results show a better therapeutic control in the group of patients for whom, as well as an assessment of their clinical situation, there is also a periodical pharmacokinetic monitoring of treatment, which allows the individualization of their dosing regimen (Group 3).
The study shows that an adequate pharmacokinetic follow-up of digoxin treatment will present benefits, and that only a low proportion of patients in our area are adequately monitored.
In conclusion, there is no lab test determination of SDC for approximately 50% of patients, and 30% are not tested periodically; therefore, there is no adequate pharmacokinetic follow-up by PC of digoxin treatment in 80% of the patients in our area. There are clear differences in monitoring frequency among the six affiliated HCs, as well as in the number of patient visits to the Emergency Unit due to inadequate dosing.

Table 2. Agents that modify serum concentration and sensitivity to digoxin

Modifying factors	Effect
Cholestyramine Antacids Neomycin Sulfasalazine	25% reduction in SDC
Eryhthromycin Verapamil Amiodarone Tetracyclines Omeprazole	40-70% increase in SDC
Hypokalemia Hypercalcemia Acidosis Hypothyroidism Ischemic Heart Disease Renal impairment	Increase in sensitivity
Hyperkalemia Hyperthyroidism	Reduction in sensitivity

SDC: Serum Digoxin Concentration.

Bibliography

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.
2. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. J Card Fail. 2004;10:155-64.
3. Uretsky B, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the Proved trial. J Am CollCardiol. 1993;22: 955-62.
4. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini DO, Adams KF, Cody RJ, *et al.* Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. N Engl J Med. 1993;329:1-7.
5. European Medicines Agency, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Página principal en internet] Ficha técnica o resumen de las características del producto. España c1998 [Consultado Octubre 2016] [Actualizado Agosto 2004] Disponible en (https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/34566/FT_34566.pdf)
6. Goldberger ZD, Golderberg AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. Am J Cardiol. 2012;109:1 818.
7. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, *et al.* A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1988;61(4):371-5.
8. Mihai G, Dirk JV, Wilson SC. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. Circulation. 2006;113:2556-2564.
9. Elsa-Grace G, Lynne S. Treatmentwith digoxin: Initial dosing, monitoring and dose modification. [Review] Up to date 2015. [Consultado Octubre 2016]

[Actualizado Octubre 2016] Disponible en (https://www.uptodate.com/contents/treatment-with-digoxin-initial-dosing-monitoring-and-dose-modification).

10. Adams KF, Ghali JK, Herbert PJ, Stough WG, Butler J, Bauman JL, *et al.* A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. Eur J Heart Fail. 2014;16(5):483-93.
11. Lázaro Fernández E, Rodríguez Padial L, González Pérez L, Cuena Boy R. La digoxina, hoy. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2003;27(4): 115-123.
12. Konstantinou DM, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: A Risk Factor or a Risk Marker? Cardiology. 2016;134:311-9.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

La bibliografía publicada, como el ensayo DIG, respalda que la digoxina debe utilizarse monitorizando la concentración sérica, los niveles de creatinina y los niveles de potasio para minimizar el riesgo de toxicidad. Realizar un adecuado seguimiento farmacocinético de las concentraciones séricas de digoxina, en pacientes con tratamiento crónico, ayuda al correcto manejo farmacológico de la ICC y la FA. Las CSD son un predictor importante de la toxicidad y están relacionados con la tasa de mortalidad, por lo que una dosificación individualizada resulta de especial interés en estos pacientes.

El estudio muestra que pacientes en tratamiento crónico con digoxina que no presentan seguimiento farmacocinético de las concentraciones séricas, por parte de Atención Primaria,requieren con mayor frecuencia asistencia sanitaria de urgencia.La determinación analítica de digoxina que se solicita desde el Servicio de Urgencias evidencia un porcentaje considerable de pacientes que presentan CSD fuera del rango terapéutico,en su mayoría por encima del intervalo presentando manifestaciones clínicas de toxicidad.El estudio refuerza las recomendaciones de que la monitorización farmacocinética de las CSD debe ser un parámetro más a controlar en el seguimiento de los pacientes con tratamiento digitálico para minimizar el riesgo de toxicidad.

Introducción

Los glucósidos cardiotónicos tienen un efecto inotrópico positivo, reducen la activación simpática y propiedades electrofisiológicas. Estas acciones son la base para su uso en el tratamiento de dos situaciones clínicas relevantes: la insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción sistólica y las taquiarritmias supraventriculares como la fibrilación auricular. La digitoxina no está disponible desde los años 80 en muchos países por lo que el más utilizado en la práctica clínica es la digoxina.

Aunque ya no es el tratamiento de primera elección, debido principalmente al extendido uso de los betabloqueantes, amiodarona y antagonistas del calcio, la eficacia de la digoxina se encuentra respaldada por numerosos ensayos clínicos[1,2] como el PROVED[3] o el RADIANCE[4].

Debido a sus características farmacocinéticas, la digoxina presenta un estrecho margen terapéutico que define su seguridad y eficacia: la concentración sérica de digoxina (CSD) debe situarse entre 0,8 y 2 ng/mL (1-2,5 nmol/l)[5]. Ensayos clínicos han demostrado que en pacientes con ritmo sinusal normal el beneficio de la terapia con digoxina se ha dirigido a las concentraciones medias de 0,5-1,75 ng/ml[6] y el análisis *post-hoc* del estudio *Digitalis Investigation Group* (DIG)[1,7] demostró mejora de los resultados en pacientes con niveles séricos de digoxina entre 0,5 y 0,8 ng/ml.

La cobertura que ofrecen las consultas de Atención Primaria (AP) implica que los médicos de familia hayan adquirido un papel fundamental en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y fibrilación auricular (FA). Las recomendaciones más recientes[8,9] se posicionan a favor de que la monitorización sérica de las concentraciones de digoxina sea un parámetro más a controlar en el seguimiento de pacientes con tratamiento digitálico crónico. El objetivo es individualizar la terapia mediante el uso de criterios farmacocinéticos para encontrar un equilibrio entre máxima eficacia y mínima toxicidad, orientado por la determinación analítica de las concentraciones séricas del fármaco.

Si las CSD sobrepasan el límite superior del intervalo existe mayor riesgo de presentar manifestaciones clínicas de toxicidad, mientras que concentraciones por debajo del rango pueden dar lugar a un mal control de la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes de toxicidad digitálica son: náuseas, vómitos, diarrea, astenia, mareo y confusión, acompañadas por alteraciones hidroelectrolíticas y electrocardiográficas (bradicardia sinusal, bloqueo aurículoventricular y extrasístoles).

La monitorización es particularmente importante en personas con insuficiencia renal crónica, ya que la disminución significativa de la función renal puede conducir a la acumulación de digoxina y predisponer a la toxicidad de la misma. Pero también existen otros factores tales como edad, función tiroidea o interacciones farmacológicas, que pueden influenciar en la variación de las CSD[10].

El objetivo del estudio es evaluar el seguimiento farmacocinético de las CSD que se realiza desde AP en pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con digoxina, pertenecientes a nuestra área.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes en tratamiento crónico con digoxina. Se realiza un corte trasversal, en marzo de 2015, de todos los pacientes en tratamiento con digoxina que pertenecen al área de un Hospital General Universitario con 6 Centros de Salud (CS) adscritos y una población de referencia de aproximadamente 200.000 habitantes.

La información de los pacientes en tratamiento crónico con digoxina se obtiene a través de la base de datos facilitada desde AP mediante el programa Abucasis®. Esta información se contrasta en el Servicio de Farmacia con la base de datos del Área de Farmacocinética del hospital, en la que se encuentran registradas todas las determinaciones analíticas de fármacos realizadas desde el año 2006, hasta la actualidad.

Se realiza una recogida de datos que incluye datos demográficos (edad y sexo), diagnóstico, número de determinaciones séricas de digoxina realizadas, fecha y origen de la solicitud de la monitorización (CS y médico asignado por paciente) resultado analítico y valoración farmacocinética (infradosificación, normodosificación o supradosificación).

Se agrupan los resultados de los seis CS del área y se clasifican a los pacientes en tres grupos:

Grupo 1

Pacientes con concentraciones séricas de digoxina no monitorizadas: pacientes que no tienen ninguna determinación analítica de digoxina realizada.

Grupo 2

Pacientes con concentraciones séricas de digoxina conocidas, pero no monitorizadas desde AP: pacientes que tienen una o varias determinaciones de digoxina coincidiendo con visitas a urgencias o ingresos en planta de hospitalización. La determinación analítica viene tramitada exclusivamente desde Atención Especializada (AE) desde el Servicio de Urgencias o desde las unidades de hospitalización del hospital.

Grupo 3

Pacientes con concentraciones séricas de digoxina conocidas y monitorizadas desde AP: son los pacientes cuya solicitud está cursada por médicos de AP, con un seguimiento farmacocinético del tratamiento crónico con digoxina, ya sean pacientes que tienen determinaciones de digoxina realizadas de manera periódica o puntual.

Se realiza una comparación entre los grupos 2 y 3 para determinar la utilidad/valor de un seguimiento farmacocinético de las CSD. Para ello, se cuantifica el número de pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con niveles inapropiados de digoxina solicitados desde el Servicio de Urgencias por sospecha de infradosificación o intoxicación. Además,

Tabla 1. Número de pacientes en tratamiento con digoxina y número de pacientes en seguimiento farmacocinético por centro de salud asignado

	Pacientes en tratamiento crónico con digoxina	Pacientes en seguimiento farmacocinético	Media determinaciones paciente/año
CS 1	116	31	1,93
CS 2	53	19	1,52
CS 3	111	18	2,05
CS 4	177	34	2,00
CS 5	116	17	3,29
CS 6	51	14	3,78

CS: Centro de salud.

en el grupo 3 se valora también la frecuencia con la que se realizan las determinaciones analíticas anualmente.

Resultados

Un total 624 pacientes se encuentran en tratamiento crónico con digoxina en nuestra área, el 68% son mujeres, la edad media son 78,4 (39-98) años, 41 tienen un diagnóstico de ICC (6,6%); 339 de FA (54,1%); 77 FA + ICC (12,3%) y 169 otros diagnósticos (27%).

Tras comparar las bases de datos se obtiene que 308 pacientes (49,4%) que están en tratamiento crónico con digoxina no tienen realizada ninguna determinación analítica de la concentración sérica, formando parte del grupo 1, mientras que 316 (50,6%) tienen realizadas una o varias determinaciones, perteneciendo a los grupos 2 y 3.

De los pacientes clasificados en los grupos 2 y 3, que tienen determinación de CSD registradas en la base de datos de nuestro servicio, 183 (57,9%) tienen la solicitud realizada por médicos de AE de manera puntual, perteneciendo estos pacientes al grupo 2. Por otra parte 133 pacientes (42,1%) tienen registrados valores de CSD con la solicitud de monitorizar tramitada por médicos de AP de forma periódica. Estos pacientes se clasifican en el grupo 3.

De los pacientes que se han atribuido al grupo 2, con concentraciones séricas de digoxina no monitorizadas por AP, 25 de ellos (13,6%) han acudido al Servicio de Urgencias en 29 ocasiones por presentar síntomas de intoxicación digitálica con niveles séricos de digoxina superiores a 2 ng/ml, y 39 más (21,3%) han acudido a Urgencias por presentar síntomas de infradosificación con CSD por debajo de 0,5 ng/ml, en 46 ocasiones.

Atendiendo a la definición establecida como paciente en seguimiento farmacocinético de las CSD por AP (Grupo 3) de los 624 pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con digoxina, 133 (21,3%) pertenecen a este grupo, con un promedio de 2,42 monitorizaciones por paciente y año realizadas. (1,52 monitorizaciones/paciente/año desde el CS que realiza control farmacocinético con menor frecuencia, y 3,78 monitorizaciones/paciente/año desde el CS que solicita determinaciones analíticas con mayor frecuencia). Tabla 1. Resultados por CS.

Por otra parte, de los pacientes clasificados en el grupo 3, 4 (3%) han llegado al Servicio de Urgencias por intoxicación digitálica y 5 (3,8%) por infradosificación.

Discusión

Los resultados del estudio revelan que existe un considerable número de pacientes en nuestra área con digoxina pautada para el tratamiento de dos diagnósticos prevalentes, la ICC y la FA. La edad media de la población de estudio se sitúa en torno a los 78 años. Particularmente importante es la monitorización en las personas con insuficiencia renal crónica o con aclaramiento renal disminuido, pues presentan un volumen de distribución menor para la digoxina, además de una disminución muy importante de la eliminación de la misma, circunstancias que hacen necesario un ajuste posológico para evitar la sobredosificación[11]. Tabla 2. Situaciones que varían las CSD.

No se ha realizado ninguna determinación analítica de las concentraciones séricas de digoxina en casi la mitad de la población del estudio (grupo 1) por lo que se desconoce si éstas se sitúan dentro del margen terapéutico.

En varios artículos bibliográficos se manifiesta que la monitorización sérica de las concentraciones de digoxina ha de ser un parámetro más a controlar en el seguimiento de los pacientes con tratamiento digitálico para minimizar el riesgo de toxicidad[8,9,12].

En nuestro estudio tan solo un 20% de la población total con este tratamiento crónico se encuentra monitorizada mediante la detección analítica del fármaco en suero (grupo 3). Además, se evidencian claras diferencias en la frecuencia de monitorización entre los seis CS que pertenecen al área.

Las recomendaciones más recientes a cerca de la periodicidad de monitorizar las CSD, afirman que en la ICC se debe realizar un primer control a los 7-10 días tras inicio de tratamiento o cambio de dosis, momento en el que se debe haber alcanzado el estado estacionario.[9] Posteriormente, en pacientes estables, se debe repetir el control farmacocinético cada 3-6 meses o antes en el caso de que existan cambios clínicos o sospecha de toxicidad.[9] Cuando se utiliza digoxina en FA la frecuencia de la monitorización farmacocinética no se encuentra tan definida como en la ICC. La bibliografía sugiere que se debe monitorizar periódicamente, sin hacer referencia a un tiempo en concreto[8,9,10,12].

Los datos del estudio también revelan disparidades en el número de visitas a Urgencias debido a una dosificación inadecuada, siendo estos considerablemente mayores en el grupo de los pacientes que no presentan seguimiento farmacocinético (grupo 2). Un 10% más de pacientes de este grupo han acudido al Servicio de Urgencias por presentar intoxicación digitálica, mientras que un 16% más de pacientes del mismo han presentados síntomas de infradosificación. Estos resultados evidencian el mejor control terapéutico en el grupo de pacientes en los que, además de evaluar la situación clínica, también se ejerce una monitorización farmacocinética periódica del tratamiento que permite la individualización de la pauta posológica, (grupo 3).

El estudio evidencia que realizar un correcto seguimiento farmacocinético del tratamiento con digoxina presenta beneficios y que tan solo

Tabla 2. Agentes que modifican la concentración sérica y la sensibilidad a la digoxina

Factores modificadores	Efecto
Colestiramina Antiácidos Neomicina Sulfasalazina	Disminuyen 25% de la CSD
Eritromicina Verapamilo Amiodarona Tetraciclinas Omeprazol	Aumentan del 40-70% la CSD
Hipopotasemia Hipercalcemia Acidosis Hipotiroidismo Miocardiopatía isquémica Insuficiencia renal	Aumentan la sensibilidad
Hiperpotasemia Hipertiroidismo	Disminuyen la sensibilidad

CSD: Concentración sérica de digoxina.

un bajo porcentaje de pacientes de nuestra área está debidamente monitorizado.

En conclusión, aproximadamente un 50% de pacientes no presentan determinación analítica de las CSD y un 30% no tiene determinaciones de manera periódica, por lo que no se realiza un adecuado seguimiento farmacocinético del tratamiento con digoxina, desde las consultas de AP en el 80% de los pacientes del área. Se evidencian claras diferencias en la frecuencia de monitorización entre los seis CS adscritos, así como en el número de visitas de pacientes al Servicio de Urgencias por dosificación inadecuada.

Bibliografía

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.
2. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. J Card Fail. 2004;10:155-64.
3. Uretsky B, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the Proved trial. J Am Coll Cardiol. 1993;22: 955-62.
4. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini DO, Adams KF, Cody RJ, *et al.* Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. N Engl J Med. 1993;329:1-7.
5. European Medicines Agency, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Página principal en internet] Ficha técnica o resumen de las características del producto. España c1998 [Consultado Octubre 2016] [Actualizado Agosto 2004] Disponible en (https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/34566/FT_34566.pdf)
6. Goldberger ZD, Golderberg AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. Am J Cardiol. 2012;109:1 818.
7. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, *et al.* A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1988;61(4):371-5.
8. Mihai G, Dirk JV, Wilson SC. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. Circulation. 2006;113:2556-64.
9. Elsa-Grace G, Lynne S. Treatment with digoxin: Initial dosing, monitoring and dose modification. [Review] Up to date 2015. [Consultado Octubre 2016][Actualizado Octubre 2016] Disponible en (https://www.uptodate.com/contents/treatment-with-digoxin-initial-dosing-monitoring-and-dose-modification).
10. Adams KF, Ghali JK, Herbert PJ, Stough WG, Butler J, Bauman JL, *et al.* A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. Eur J Heart Fail. 2014;16(5):483-93.
11. Lázaro Fernández E, Rodríguez Padial L, González Pérez L, Cuena Boy R. La digoxina, hoy. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2003;27(4):115-123.
12. Konstantinou DM, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: A Risk Factor or a Risk Marker? Cardiology. 2016;134:311-9.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Negro Vega E, Álvarez Díaz AM, Queralt Gorgas-Torner M, Encinas Barrios C, de la Rubia Nieto A; the TECNO Work Group of the SEFH. Quality indicators for technologies applied to the hospital Pharmacy. Farm Hosp. 2017;41(4):533-542.

Negro Vega E, Álvarez Díaz AM, Queralt Gorgas-Torner M, Encinas Barrios C, de la Rubia Nieto A; the TECNO Work Group of the SEFH. Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria. Farm Hosp. 2017;41(4):533-542.

ORIGINAL BREVE
Artículo bilingüe inglés/español

Quality indicators for technologies applied to the hospital pharmacy

Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria

Eva Negro Vega[1], Ana María Álvarez Díaz[2], María Queralt Gorgas-Torner[3], Carmen Encinas Barrios[4], Amelia de la Rubia Nieto[5], the TECNO[6] Work Group of the SEFH

[1]Pharmacy Unit, Hospital Universitario de Getafe, Madrid. [2]Pharmacy Unit, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. [3]Pharmacy Unit, Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Barcelona. [4]Pharmacy Unit, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real. [5]Pharmacy Unit, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. [6]TECNO Work Group of the SEFH (in alphabetical order): Teresa Bermejo Vicedo. Pharmacy Unit, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Carlos Codina i Jane. Pharmacy Unit, Hospital Clínic, Barcelona. Laura Domenech Moral. Hospital Vall D´Hebron, Barcelona. Ana Herranz Alonso. Pharmacy Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. María Elena Lobato Matilla. Pharmacy Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Isabel Martín Herranz. Pharmacy Unit, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Moisés Pérez León. Pharmacy Unit, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. Spain.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
eva.negro@salud.madrid.org
(Eva Negro Vega)

Recibido el 4 de noviembre de 2016;
aceptado el 19 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10698

Abstract

The TECNO group of the Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Spanish Society of Hospital Pharmacy) has addressed the definition of a catalogue of indicators for performance, quality and safety in the use of technologies applied to the logistic activity of Hospital Pharmacy Units.

The project was developed with a methodology of qualitative techniques by consensus, with the members of the TECNO Group participating as experts. Once indicators had been defined, a validation phase was conducted, and standards were established based on the result of the sampling carried out in the hospitals of the group members.

A total of 28 indicators were obtained, with their corresponding quality standards applied to the use of technologies in the processed for medication storage, dispensing and preparation.

The definition of quality indicators and their standards for measuring technologies in the use of medication represents a step forward in the improvement of their safety.

Resumen

El grupo TECNO de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha abordado la definición de un catálogo de indicadores de funcionamiento, calidad y seguridad del uso de tecnologías aplicadas a la actividad logística de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

El proyecto se desarrolló con una metodología de técnicas cualitativas de consenso participando como expertos los miembros del grupo TECNO. Una vez definidos los indicadores, se realizó una fase de validación y se establecieron estándares en base al resultado del muestreo realizado en los hospitales de los miembros del grupo.

Se han obtenido un total de 28 indicadores con sus correspondientes estándares de calidad aplicados a la utilización de tecnologías en los procesos de almacenamiento, dispensación y elaboración de medicamentos.

La definición de los indicadores de calidad y los estándares de medida de las tecnologías en el uso de los medicamentos es un paso adelante para mejorar su seguridad.

KEYWORDS
Technologies; Automation; Improvement in quality; Medication safety; Indicators; Hospital Pharmacy.

PALABRAS CLAVE
Tecnologías; Automatización; Mejora de la calidad; Seguridad de los medicamentos; Indicadores; Farmacia Hospitalaria.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Contribution to scientific literature

The publication of this panel of indicators is considered relevant due to the lack of validated indicators published for technologies that have been implemented in many Spanish Hospital Pharmacy Units, with the objective of improving patient safety.

There has been a definition of indicators for structure, process-functioning and outcomes, which will contribute to the safety in the use of automated systems for logistical activities such as storage, dispensing, and preparation of medications.

The continuous monitoring of indicators will allow to learn about the efficacy of technologies, and will allow to identify any latent errors or system failures with risk for patient safety, thus avoiding their systematization.

Introduction

The advances in terms of technologies applied to the healthcare setting have allowed to develop systems that lead to an improvement in the quality, safety and efficiency of processes, including those associated with the use of medications[1].

The intense logistical activity by Hospital Pharmacy Units has promoted the updating of technical resources and processes, by incorporating technology in activities which were traditionally manual. Thus, as shown by the results of a survey, the implementation of New Technologies in Spain is essentially targeted to drug management, prescription and dispensing systems[2,3].

The Spanish Society of Hospital Pharmacy, as well as other national and international organizations, has created specific work groups for this matter. Throughout its trajectory and true to its mission, the TECNO Group, created on October, 2004, has prepared support documents for the development of effective criteria and practices for the implementation of new technologies regarding the use of medications with efficacy and safety, as part of comprehensive patient care. Line 3 in their Strategy Plan 2013-2017, QUALITY, determines as an operational objective: "To define quality indicators for the use of new technologies"[4].

In 2010, an editorial published on the role of the Hospital Pharmacist regarding new technologies in the healthcare setting determined a definition of the Pharmacist role in terms of technology selection and evaluation, implementation, assessment of outcomes, teaching, training and research. These activities include determining indicators to ensure the quality and efficiency of processes and their monitoring and follow-up. The editorial also includes methods for quality assessment and orientation to outcomes and quality, among the knowledge and skills of the Pharmacist in charge[1].

Patient safety is a critical component of healthcare quality, as the final aim of this technological development that allows to optimize complex processes. The responsibility for adverse events is assigned to deficiencies in the system, its organization and functioning, rather than to the individuals involved. Therefore, it is necessary to be aware of the errors that can be entailed by the implementation of these technologies in Pharmacy Units (PhUs)[5].

The variability of activities and persons involved, as well as the conditions in which these activities are conducted, represent an evident risk that must be known and analyzed. The incorporation of technology does not eliminate errors, it will often replace them by others that will become systematic; therefore, quality criteria must be incorporated when planning to implement them and at the subsequent evaluation of their performance. Root Cause Analysis and Failure Mode Effects Analysis (FMEA) are tools that have been used to this aim in the evaluation of processes associated with medications, in order to identify potential errors and their causes. Even though there are a limited number of publications on this matter, with very variable results according to the methodology used, and therefore difficult to compare, the majority of articles published on medication safety are focused on dispensing errors[5,6,7].

The storage and dispensing settings represent the highest proportion of a PhU activity, measured in Relative Value Units (RVUs), and technology is having the greatest impact precisely upon these activities. Semi-automated systems for storage and dispensing, horizontal and/or vertical carousels, have represented a major advance in hospital logistics, leading to the maximum optimization of the resources used for medication management, but it is convenient to follow up the quality of processes involved in order to guarantee the minimum number of errors[3].

Dispensing errors have been quantified in different studies and over the years as the most frequent, with rates from 2% to 31% in the dispensing by stock model. The incorporation of technologies in this activity has already demonstrated a reduction in levels from 1.7% to 8% after the incorporation of semi-automated systems to dispensing by stock. These studies have not only assessed the number of errors, but have also identified the stage of the dispensing process where they occur, and the factors involved. To detect these errors will improve the quality of the service offered by the PhU, and allow to establish preventive measures and work procedures that will lead to safer dispensing[5,8,9,10].

In the specific case of semi-automated dispensing systems (SDS), the TECNO Group, in collaboration with ISMP-Spain (Institute for Safe Medication Practices) prepared the document "Recommendations for the safe use of automated dispensing systems". In this document, Essential Procedure 13 includes the assessment of SDS in the hospital programs for quality and risk management. As well as having procedures, it is recommended to evaluate and record any incidents that occur, in order to implement improvements, as well as to define quality indicators with continuous monitoring that will guarantee an adequate performance and use of SDS. Some of them are: contents of the SDS, stock, expiration dates, filling processes, preparation of orders or collection of medications[7]. Subsequently, TECNO and the ISMP-Spain analyzed the implementation of safe practices in the use of automated dispensing systems, based on this document. The results of this analysis show that the level of implementation of the practices recommended in the Essential Procedure 13 is of 48% for medium-sized hospitals (200 to 499 beds), 54% for hospitals with > 500 beds, and 60% in those with < 299 beds, with a mean 53% in the whole set of hospitals; this was one of the recommendations with lower percentage values of the 14 included in the document[11].

The objective of this study is to define a catalogue of quality indicators in order to assess the use of Technologies applied to Hospital Pharmacy.

Methods

- On September, 2013, in the setting of the Strategy Plan 2013-2017, the TECNO Group defined as an objective: to prepare a set of indicators in order to evaluate the use of technologies implemented in Pharmacy Units.
- A study based on qualitative consensus techniques was conducted, where the TECNO Group members participated as experts.
- For the definition of indicators, there was an identification of those processes where technologies have been incorporated. All group members were requested to provide the quality indicators used in their centres. Besides, a bibliographic search was conducted in order to identify those indicators already described in literature, as the basis for the definition of the indicators that were the objective of the study[3,5,7,12]. A fact sheet was completed for each indicator, in order to guarantee homogeneity in data collection and interpretation. This sheet included the name of the indicator, method of calculation, data source, collection frequency, and person responsible, among other data (Table 1).
- There was a validation stage for the catalogue of indicators defined, in order to evaluate the reliability and feasibility of the calculation of the indicators designed. Data were collected from hospitals with different characteristics, size, work procedures, and commercial solutions implemented.
- Finally, the standard value for each indicator was established, based on the results obtained in a sequential sampling over 3 months.

Results

The logistic processes in the Pharmacy Unit that have incorporated technologies are: storage, dispensing, and preparation of medications. The most widely implemented systems are:

– Semi-automated systems for horizontal dispensing (SASHD)
– Semi-automated systems for vertical dispensing (SASVD)
– Automated dispensing systems (ADS)
– Automated dispensing systems for outpatients (ADSO)
– Medication re-packaging systems
– Traceability systems for drug preparation

Process and outcome indicators were defined for each one; the outcome was a list of 28 indicators with their related standards (Table 2).

The estimation of quality standards was conducted with data provided by 5 hospitals in the TECNO Group: *Universitario Ramón y Cajal* from Madrid, *Universitario de Getafe* from Madrid, *Virgen de la Arrixaca* from Murcia, *General Universitario* from Ciudad Real, and *Parc Taulí* from Sabadell.

Discussion

According to the WHO, the best way to adopt solutions in order to reduce risks is to think in terms of system; therefore, it is essential for organizations to get involved in the implementation of quality guarantee systems, and to define criteria, objectives and standards.

An indicator is not a direct measure of quality, but a tool that allows us to assess actions, and indicates which aspects require a deeper analysis. There are different definitions of indicator. According to the *JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations), it is: "A quantitative measure useful for monitoring and assessing the quality of important aspects in patient care, organization and management. It points at the aspects where there might be an opportunity for quality improvement"*[13].

Rule *UNE 66175, Quality Management Systems. Guidelines for the implementation of indicators systems, defines it as: "Data or set of data which will help to measure objectively the evolution of a process or an activity"*[14].

Indicators are tools determined over time, which allow an improvement in the quality of processes. Having a catalogue of indicators will facilitate management and benchmarking, and ensure a homogeneous quality[15].

The methodology for developing the catalogue was based on qualitative techniques by consensus, because there are no publications on validated indicators for the use of these technologies. This participative method is widely used in the setting of public healthcare, given the need to unify criteria in areas where it is not possible to generate scientific evidence[15,16].

The following are considered qualitative techniques: open interviews, discussion groups, observation, and participative observation. Qualitative research collects the words by the subjects for their subsequent interpretation, without insisting on the statistical representation of quantitative techniques. The members of the group are required to make collective decisions, based on common agreements. In order to reach this type of agreements and decisions, there are different techniques for consensus that can help to a structured and systematic process.

In order to guarantee the validity of a consensus, the following will be essential:

- To determine the questions to be answered, and set up clear and specific objectives.
- To select the group of experts, in order to guarantee aspects such as a sufficient number of members, experience, prestige, interest for the subject, time availability, and lack of conflicts of interest.
- Scenarios must be methodically prepared, following a formal structured process.

These indicators have been confirmed in daily practice, verifying that Pharmacy Units have the information systems required to allow their monitoring. In the items "SASH: errors in the preparation of orders" and "SASVD: errors in the preparation of carts", 2 indicators with similar characteristics have been defined, to allow each hospital to use the most feasible based on the technology available and their information system.

The objective of the TECNO Group has been for maximum values, trying to define a high number of indicators in order to include the highest number of activities and characteristics of the automated logistic processes, though avoiding to make one single definition, or even leaving some matters for each centre to decide, aware that the structure and work procedures are different in each Pharmacy Unit, and it is not always possible to apply common criteria.

In the case of automated systems for dispensing to outpatients, or traceability in preparation, their limited current implementation in Pharmacy Units makes it difficult to obtain indicators, and even more to define a quality standard; therefore, the catalogue leaves up to each Pharmacy Unit the definition of the types of error to be monitored, based on their own interests. It is considered necessary to continue along this line of work, as these technologies are implemented and others are incorporated, such as the use of robotic dispensing systems.

We must highlight a limitation: the standards were calculated with the data collected in 5 hospitals from the Group. A larger study would be required in order to verify them; and for this reason, the TECNO Group considers it will be necessary to develop a multicentre project with the Pharmacy Units that use technologies to calculate systematically and periodically these indicators, and share these results. An increase in sample size would allow to validate or re-calculate standards based on results, and thus continue moving forward in quality improvement.

With this definition of indicators, the TECNO Group takes one more step to ensure the best use of the technologies available. If so far it had defined the technologies and requirements that should be met in terms of structure, software, interfaces and services[4], with the definition of this panel of indicators it meets the objective of establishing a continuous evaluation system which will allow to identify latent errors or system failures with risk for patient safety, avoiding their systematization.

The definition of quality indicators for technologies applied to Hospital Pharmacy and their standards is a process for continuous improvement that contributes to a safe use of medications.

Table 1. Fact Sheet for the Indicator.

INDICATOR NO.	PROCEDURE / PROCESS:	RESPONSIBLE:
QUALITY CRITERIA: Exceptions to the criteria (if any):		
Sources of the quality criteria:		Standard:
INDICATOR (name):		
Calculation	Numerator: Denominator:	
Data Collection	Data sources: Sample size and type of study: Frequency: Responsible:	

Table 2. Panel of Quality Indicators for technologies in Hospital Pharmacy.

TECHNOLOGY	QUALITY INDICATOR	CALCULATION OF INDICATOR	STANDARD
SASHD	Reliability of the drug inventory in the SASHD[1]	No. of boxes without incidence / No. of boxes reviewed (%)	≥95%
	Match between the physical and the clerical stock in the SASHD[2]	No. of units without incidence / No. of total units counted (%)	≥90%
	Accuracy in the preparation of orders for clinical units[3]	No. of lines without incidence / No. of lines sent to the SASHD (%)	≥95%
	Agreement in empty places	No. of real empty places / No. of empty places identified by the system (%)	≥95%
	Control of expiration date	No. of non-expired units / No. of total units counted (%)	≥98%
	Quality in preparation of orders[4]	No. of medication lines without errors in order preparation / No. of medication lines reviewed (%)	≥98%
		No. of units without errors in order preparation / No. of total units reviewed (%)	≥95%
SASVD	Reliability of the drug inventory in the SASVD[5]	No. of boxes without incidence / No. of boxes reviewed (%)	>80%
	Match between the physical and the clerical stock in the SASVD	No. of units without incidence / No. of total units counted (%)	≥75%
	Accuracy in the preparation of Unidosis Carts[6]	No. of lines without incidences / No. of lines sent to the SASVD (%)	≥95%
	Agreement in empty places	No. of real empty places / No. of empty places identified by the system (%)	≥98%
	Control of expiration date	No. of non-expired units / No. of total units counted (%)	≥98%
	Quality in preparation of carts[7]	No. of medication lines without errors in cart preparation / No. of medication lines reviewed (%)	≥98%
		No. of medication units without loading errors / Total number of medication units reviewed (%)	≥95%
ADS	Reliability of the ADS inventories in the re-stocking process[8]	No. of medication lines without stock incidences in the re-stocking process / No. of medication lines re-stocked (%)	≥80%
	Reliability of the ADS inventories[9]	No. of medications without stock incidences in the re-stocking process / No. of medications included in the ADS (%)	≥90%
	Stockout for ADS	(Total No. of stockouts / Days analyzed in the period) / No. of stations (%)	≤2%
	Collections without override by ADS	Total No. of collections without override / Total No. of collections* No. of ADS (%)	≥70%
	Medications prescribed not included in the ADS[10]	No. of medications prescribed not included in the ADS / Total No. of medications in the ADS (%)	≤10%
	Collection / Re-stocking Ratio[11]	No. of medication units collected / No. of medication units re-stocked in each ADS	Historic control
	Control of expiration date	No. of non-expired units / No. of total units reviewed (%)	≥98%
	Errors in ADS re-stocking[12]	No. of lines adequately re-stocked / Total No. of lines re-stocked (%)	Historic control
	ISMP Index of Safety in ADS	Results of the self-assessment questionnaire for ADS safety	Historic control
ADSO	Accuracy in dispensing to outpatients[13]	No. of lines without incidence in dispensing / No. of medication lines dispensed (%)	≥99%
	Accuracy in the automatic load of medications	No. of non-rejected packages / Total No. of packages to be loaded (%)	≥95%
	Agreement between the ADSO stock and the management system	No. of existing units in ADSO / No. of units in the ADSO Management System (%)	≥95%
	System stops in dispensing	No. of incidences blocking ADSO in dispensing / Total No. of dispensing lines (%)	≤5%
	Quality in dispensing of medications to outpatients[14]	No. of dispensing actions without errors / No. of dispensing actions conducted with the technology (%)	≥99.5%
RE-PACKAGING SYSTEMS	Losses in re-packaging	No. of units lost / Total No. of units to be re-packaged (%)	≤1%
	Quality in re-packaging	No. of units adequately re-packaged / No. of re-packaged units (%)	≥99%
TRACEABILITY SYSTEMS FOR DRUG PREPARATION	Discrepancies of medications in laminar flow cabinet	No. of preparations intercepted by the system / Total No. of preparations (%)	Historic control
	Deviations in gravimetric control	No. of preparations detected with incorrect weight by the gravimetric control / Total No. of preparations (%)	Historic control
	Accuracy in administration[15]	No. of errors in administration to patients prevented by the traceability system / Total No. of administrations (%)	Historic control

SASHD: *Semi-automated systems for horizontal dispensing*
SASVD: *Semi-automated systems for vertical dispensing*
ADS: *Automated dispensing systems*
ADSO: *Automated dispensing systems for outpatients*

Table 2 ***(cont.).*** Notes on the Panel of Indicators.

Semi-automated system for horizontal dispensing (SASHD):	
[1]Reliability of the inventory	Any discrepancy found, qualitative as well as quantitatively, in the SASHD boxes. A systematic review of the SASHD must be established for its calculation.
[2]Match between the physical and the clerical stock in the SASHD	Any quantitative discrepancy in the units counted in a systematic review of the SASHD. The standard value has been defined taking into account that +/-5% discrepancies in the units counted in relation to the clerical stock of the SASHD are not considered an error.
[3]Accuracy in the preparation of orders for clinical units	"Incidences" are defined as lines automatically generated by the system in the "Report of Incidences", when completing the preparation of orders (any type of orders: deals, urgent orders, re-stocking for SASVD and ASD, etc.). E.g. order "10", dispensed "8".
[4]Errors in preparation of orders	Any discrepancy found, qualitative as well as quantitatively, between what has been requested and what has been dispensed in each order prepared. Stockout of a medication will be considered an error. One or the other indicator will be calculated based on the needs and the potential for calculation in each hospital.
Semi-automated system for vertical dispensing (SASVD)	
[5]Reliability of the inventory	Any discrepancy found, qualitative as well as quantitatively, in the SASVD boxes. A systematic review of SASVD must be established for its calculation.
[6]Accuracy in the preparation of Unidosis Carts	"Incidences" are defined as lines automatically generated by the system in the "Report of Incidences", when preparing for loading each Unidosis Cart. E.g. order "3", dispensed "1". Stockout of a medication will be considered an error.
[7]Errors in load preparation for the Unidosis Carts	Any discrepancies found, qualitative as well as quantitatively, between what has been ordered and what has been dispensed in each box of the Unidosis Cart. Stockout of a medication will be considered an error. One or the other indicator will be calculated based on the needs and the potential for calculation in each hospital.
Automated Dispensing System (ADS):	
[8]Reliability of the ADS inventories in the re-stocking process	Any discrepancies found, qualitative as well as quantitatively, in ADS locations during the re-stocking process. This indicator does not include the expiration date control.
[9]Reliability of the ADS inventories	Any discrepancies found, qualitative as well as quantitatively, in ADS locations during the re-stocking process. A systematic review of the ADS must be established for its calculation.
[10]Override	Exceptional withdrawal of medications from the ADS previous to pharmaceutical validation
[11]Collection/Re-stocking Ratio	The calculation must exclude those medications which the Hospital has defined as external to the ADS (e.g. saline therapy). It will include those medications prescribed but not included in each ADS, and which are dispensed by an alternative circuit to ADS re-stocking
[12]Collection/Re-stocking Ratio	Each centre will define the optimal efficiency in re-stocking according to the maximum/minimum stocks defined for the medications included in the ADS and the re-stocking frequency determined for them. E.g.: For a 4:1 ratio (max:min) and minimum stock determined to cover the needs during 2-3 days, the optimal re-stocking frequency would be approximately every 6 days.
[13]Errors in ADS re-stocking	Each centre will define the types of error they are interested to analyze and the methodology to be followed. It is considered essential to measure at least qualitative errors (wrong medication, medications mixed in the same location), which must be measured in the re-stocking process in real time.
Automated dispensing system for outpatients (ADSO)	
[14]Accuracy in dispensing to outpatients	"Incidence" is defined as any discrepancy found, qualitative as well as quantitatively, in the dispensing lines. Stockout of a medication will be considered an error.
[15]Quality in dispensing medications to outpatients	The type of error to be considered is not specified in the indicator (wrong medication, dose, quantity…) Each centre will define the types of error they are interested to analyze and the methodology to be followed.
Re-packaging System	
[16]Losses in re-packaging	Medications that, after the re-packaging process, have lost their integrity or organoleptic characteristics (breakage, change in colour, pulverization…)
Traceability in preparation:	
[17]Medication discrepancies in the laminar flow cabinet	Those intercepted by error in medication, dose, concentration, etc., will be considered discrepancies.
[18]Accuracy in administration	At the time of administration to the patient, the system detects an error that can be "wrong patient" or "wrong order of administration".

Bibliography

1. Bermejo Vicedo T y Grupo TECNO. Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario. Farm Hosp. 2010;34(2):56-8. doi: 10.1016/j.farma.2009.12.002. Epub 2010 Feb 18.
2. Bermejo Vicedo T, Pérez Menéndez-Conde C. Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España. Farm Hosp. 2007;31:17-22.
3. Rabuñal Álvarez MT, Calvin Lamas M, Feal Cortizas B, Martínez López LM, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI. Acciones de mejora en los procesos de almacenamiento y dispensación de medicamentos en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. OFIL. 2015;25(1):29-32.
4. Grupo TECNO-SEFH. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/tecno/Documentos Grupo TECNO-SEFH sobre requisitos de sistemas automatizados de almacenamiento y dispensación disponibles en: http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/sad.pdf
5. Álvarez Díaz AM, Delgado Silveira E, Pérez Menéndez-Conde C, Pintor Recuenco R, Gómez de Salazar López de Silanes E, Serna Pérez J *et al.* Nuevas tecnologías aplicadas al proceso de dispensación de medicamentos. Análisis de errores y factores contribuyentes. Farm Hosp. 2010;34(2):59-67.
6. Delgado Silveira E, Álvarez Díaz AM, Pérez Menéndez-Conde C, Serna Pérez J, Rodríguez Sagrado MA, Bermejo Vicedo T. Análisis modal de fallos y efectos del proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos. Farm Hosp. 2012;36(1):24-32.
7. Recomendaciones para el Uso Seguro de los Sistemas Automatizados de Dispensación de Medicamentos. ISMP. http://www.ismp-espana.org/ficheros/Recomendaciones%20para%20el%20uso%20seguro%20de%20los%20SAD.pdf
8. Anacleto TA, Perini E, Rosa MB, Cesar CC. Medication errors and drug-dispensing Systems in a hospital pharmacy. Pharm World Sci. 2005;27:182-90.
9. Fontan JE, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. Pharm World Sci. 2003;25:112-7.
10. Bohand X, Simon L, Perrier E, Mullot H, Lefeuvre L, Plotton C. Frequency, types, and potencial clinical significance of medication-dispensing errors. Clinics. 2009;64:11-6.
11. Otero López MJ, Bermejo Vicedo T, Moreno Gómez AM, Aparicio Fernández MA, Palomo Cobos L y grupo de trabajo TECNO de la SEFH. Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos. Farm Hosp. 2013;37(6):469-81.
12. Rabuñal Álvarez MT, Calvin Lamas M, Feal Cortizas B, Martínez López LM, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI. Indicadores de calidad en el proceso de almacenamiento y dispensación de medicamentos en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. Rev Calid Asist. 2014;29(4):204-11.
13. Joint Comisssion on Acreditation of Haelthcare Organizations. Disponible en http://projectes.camfic.cat/CAMFiC/Seccions/GrupsTreball/Docs/qualitat/TEMA6.pdf. Acceso 15/07/2016
14. Norma UNE 66175. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0030150. Acceso 15/07/2016
15. Nebot Marzal CM, Mira Solves JJ, Guilabert Mora M, Pérez Jover V, Pablo Comeche D, Quirós Morató T, *et al.* Conjunto de indicadores de calidad y seguridad para hospitales de la Agencia Valenciana de Salud. Rev Calid Asist. 2014;29(1):29-35.
16. Mira Solves JJ, Massó Guijarro P. Las técnicas cualitativas en la planificación sanitaria. En: Gestión calidad y seguridad en los pacientes. Fundación Mapfre. Madrid. España: Editorial Díaz de Santos; 2008. pp. 27-32.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

Se considera relevante la publicación de este panel de indicadores debido a la falta de indicadores validados publicados sobre unas tecnologías que se han implantado en muchos Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles con el fin de mejorar la seguridad del paciente.

Se han definido indicadores de estructura, proceso-funcionamiento y resultado que contribuyen a la seguridad del uso de sistemas automatizados de actividades logísticas como almacenamiento, dispensación y elaboración de medicamentos.

La monitorización continua de los indicadores permitirá conocer la eficacia de las nuevas tecnologías y permitirá identificar errores latentes o fallos del sistema con riesgo para la seguridad del paciente evitando que se sistematicen.

Introducción

El avance de las tecnologías aplicadas al ámbito sanitario ha permitido desarrollar sistemas que permiten mejorar la calidad, seguridad y eficiencia de los procesos, incluidos los relacionados con el uso de medicamentos[1].

La intensa actividad logística de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, ha promovido la modernización de los recursos técnicos y los procesos incorporando tecnología en actividades tradicionalmente manuales. Así según muestran los resultados de una encuesta, la implantación de Nuevas Tecnologías en España va dirigida fundamentalmente a los sistemas de gestión, prescripción y dispensación de medicamentos[2,3].

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, al igual que otras organizaciones nacionales e internacionales han creado grupos de trabajo específicos para esta materia. El grupo TECNO, creado en octubre de 2004, a lo largo de su trayectoria y fiel a su misión, ha elaborado documentos de apoyo dirigidos al desarrollo de criterios y prácticas efectivas para la aplicación de las tecnologías en el uso seguro de los medicamentos, como parte del cuidado integral del paciente. La línea 3 de su plan estratégico 2013-2017, CALIDAD, establece como objetivo operativo: "Definir indicadores de la calidad en el uso de nuevas tecnologías"[4].

Ya en 2010 con la publicación de un editorial sobre el papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario se habían definido las funciones del farmacéutico en el ámbito de la selección y evaluación de tecnologías, implantación, evaluación de resultados, docencia, formación e investigación. Estas actividades incluyen establecer indicadores para asegurar la calidad y eficiencia de los procesos y su monitorización y seguimiento. El editorial incluye también entre los conocimientos y habilidades del farmacéutico responsable métodos de evaluación de la calidad y orientación a resultados y calidad[1].

La seguridad del paciente, como fin último de este desarrollo tecnológico que permite optimizar procesos complejos, es un componente crítico de la calidad asistencial. La responsabilidad de los eventos adversos se atribuye a deficiencias del sistema, de la organización y su funcionamiento más que a los individuos que participan en el mismo. Por lo tanto es necesario conocer los errores que puede conllevar la implantación de las tecnologías en los Servicios de Farmacia (SF)[5].

La variabilidad de actividades y personas implicadas, así como las condiciones en que se realizan dichas actividades suponen un riesgo evidente que hay que conocer y analizar. La incorporación de tecnología no elimina los errores, muchas veces los sustituye por otros que se sistematizan, por lo que se deben incorporar criterios de calidad en la planificación de su incorporación y evaluación posterior de su funcionamiento. Los análisis causa-raíz y análisis modal de fallos y efectos (AMFE) son herramientas que han sido utilizadas con este fin en la evaluación de procesos relacionados con medicamentos para identificar los posibles errores y sus causas. Aunque existen pocas publicaciones al respecto con resultados muy variables en función de la metodología empleada y por lo tanto difícilmente comparables, la mayoría de los artículos publicados sobre seguridad de medicamentos se centran en errores de dispensación[5,6,7].

El ámbito del almacenamiento y la dispensación representan el mayor porcentaje de la producción de un SF medida en Unidades Relativas de Valor (URV) y es precisamente en estas actividades donde la tecnología está teniendo un mayor impacto. Los sistemas semiautomatizados de almacenamiento y dispensación, carruseles horizontales y/o verticales, han supuesto un gran avance en la logística hospitalaria rentabilizando al máximo los recursos empleados en la gestión del medicamento, pero conviene hacer un seguimiento de la calidad de los procesos en los que intervienen para garantizar el mínimo número de errores[3].

Los errores de dispensación han sido cuantificados en distintos estudios y a lo largo de los años como los más frecuentes con tasas entre el 2 y el 31% en el modelo de dispensación por stock. La incorporación de tecnologías en esta actividad ya ha demostrado reducirlas hasta valores del 1,7-8% tras la

incorporación de sistemas semiautomatizados a la dispensación por stock. Estos estudios no sólo valoran el número de errores sino que identifican la etapa del proceso de dispensación dónde ocurren y los factores contribuyentes. Detectar estos errores mejora la calidad del servicio ofertado por el SF y permite establecer medidas preventivas y procedimientos de trabajo que permitan una dispensación más segura[5,8,9,10].

En el caso concreto de los sistemas automatizados de dispensación (SAD) el grupo TECNO en colaboración con el ISMP-España, elaboró el documento "Recomendaciones para el uso seguro de los sistemas automatizados de dispensación". En este documento, el procedimiento esencial 13 incluye la evaluación de los SAD en los programas de calidad y gestión de riesgos de los hospitales. Además de disponer de procedimientos, se recomienda evaluar y registrar los incidentes que ocurran para implantar mejoras, así como definir indicadores de calidad cuya monitorización continua garantice un funcionamiento y uso correcto de los SAD. Entre ellos: contenido del SAD, inventario, caducidades, procesos de llenado, preparación pedido o retirada de medicamentos[7]. Posteriormente TECNO y el ISMP-España analizaron la implantación de las prácticas seguras en la utilización de los sistemas automatizados de dispensación en base a este documento. El resultado de este análisis muestra que el grado de implantación de las prácticas recomendadas en el procedimiento esencial 13 es del 48% para los hospitales de tamaño intermedio (200-499 camas), del 54% en los hospitales con más de 500 camas y del 60% en los de menos de 200 camas con una media del 53% en el conjunto de hospitales, siendo una de las recomendaciones con valores porcentuales más bajos de las 14 que constituyen el documento[11].

El objetivo de este trabajo es definir un catálogo de indicadores de calidad para evaluar el uso de las Tecnologías aplicadas a la Farmacia Hospitalaria.

Métodos

- En septiembre de 2013 el grupo TECNO definió como objetivo en el marco del plan estratégico 2013-2017 elaborar un conjunto de indicadores para evaluar la calidad del uso de las tecnologías implantadas en los SF.
- Se llevó a cabo un estudio basado en técnicas cualitativas de consenso en el que participaron como expertos los miembros del grupo TECNO.
- Para la definición de indicadores se identificaron los procesos en los que se han incorporado tecnologías. Se solicitó a todos los miembros del grupo que aportaran los indicadores de calidad utilizados en sus centros. Además se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar indicadores ya descritos en la literatura como base para la definición de los indicadores objetivo del trabajo[3,5,7,12]. Se cumplimentó una ficha técnica para cada indicador para garantizar la homogeneidad en la recogida e interpretación de los datos. En esta ficha se incluyó nombre del indicador, método de cálculo, fuente de datos, frecuencia de recogida y responsable entre otros (Tabla 1).
- Se realizó una fase de validación del catálogo de indicadores definido para valorar la fiabilidad y factibilidad del cálculo de los indicadores diseñados. Se recogieron datos de hospitales con distintas características, tamaño, procedimientos de trabajo y soluciones comerciales implantadas.
- Finalmente se estableció el valor estándar para cada indicador en base a los resultados obtenidos en un muestreo secuencial a lo largo de 3 meses.

Resultados

Los procesos logísticos del SF que han incorporado tecnologías son: almacenamiento, dispensación y elaboración de medicamentos. Los sistemas mayoritariamente implementados son:

- Sistemas semiautomatizados de dispensación horizontal (SSADH)
- Sistemas semiautomatizados de dispensación vertical (SSADV)
- Sistemas automatizados de dispensación (SAD)
- Sistemas automatizados de dispensación para pacientes externos (SADPEX)
- Sistemas de reenvasado de medicamentos
- Sistemas de trazabilidad en la elaboración de medicamentos

Para cada uno se definieron indicadores de proceso y de resultado obteniendo una relación de 28 indicadores con sus correspondientes estándares (Tabla 2).

El cálculo de los estándares de calidad se realizó con los datos aportados por 5 hospitales del Grupo TECNO: Universitario Ramón y Cajal de Madrid, Universitario de Getafe de Madrid, Virgen de la Arrixaca de Murcia, General Universitario de Ciudad Real y Parc Taulí de Sabadell.

Discusión

Para la OMS, la mejor manera de adoptar soluciones para reducir los riesgos es pensar en términos de sistema, por lo que es fundamental que las organizaciones se impliquen en instaurar sistemas de garantía de calidad y definir criterios, objetivos y estándares.

Un indicador no es una medida directa de la calidad, sino una herramienta que nos permite valorar las actuaciones e indica qué aspectos requieren un análisis más profundo. Existen distintas definiciones de indicador. Según la *JCAHO (Joint Commission on Acreditation of Healthcare Organizations): "Medida cuantitativa que sirve para monitorizar y evaluar la calidad de aspectos importantes de la atención, organización, gestión. Señala dónde se puede estar produciendo una oportunidad de mejora de la calidad"*[13].

La *Norma UNE 66175, Sistemas de Gestión de la calidad. Guía para la implantación de sistemas de indicadore, los define como: "Datos o conjunto de datos que ayudan a medir objetivamente la evolución de un proceso o de una actividad"*[14].

Los indicadores son un instrumento cuya determinación a lo largo del tiempo permite la mejora de la calidad de los procesos. Disponer de un catálogo de indicadores facilita la gestión, el benchmarking y el aseguramiento de una calidad homogénea[15].

La metodología para el desarrollo del catálogo se basó en técnicas cualitativas de consenso ya que no existen publicados indicadores validados de utilización de estas tecnologías. Este método de carácter participativo es ampliamente utilizado en el campo de la salud pública dada la necesidad de unificar criterios en áreas donde no es posible generar evidencia científica[15,16].

Se consideran técnicas cualitativas: entrevistas abiertas, grupos de discusión, observación y observación participante. La investigación cualitativa recoge los discursos de los sujetos, para proceder luego a su interpretación sin insistir en la representación estadística de técnicas cuantitativas. Se requiere que los miembros del grupo elaborador tomen decisiones colectivas, basadas en acuerdos comunes. Para alcanzar este tipo de acuerdos y

Tabla 1. Ficha del indicador.

INDICADOR Nº	PROCEDIMIENTO / PROCESO:	RESPONSABLE:
CRITERIO DE CALIDAD: Excepciones al criterio (si procede):		
Fuentes del criterio de calidad:		Estándar:
INDICADOR (nombre):		
Cálculo	Numerador: Denominador:	
Recogida de Datos	Fuentes de datos: Tamaño de la muestra y tipo de estudio: Frecuencia: Responsable:	

Tabla 2. Panel de indicadores de calidad de nuevas tecnologías en Farmacia Hospitalaria.

TECNOLOGÍA	INDICADOR CALIDAD	CÁLCULO INDICADOR	ESTÁNDAR
SSADH	Fiabilidad del inventario de medicamentos en el SSADH[1]	N° cajetines sin incidencia/N° cajetines revisados (%)	≥95%
	Concordancia entre stock físico y administrativo del SSADH[2]	N° unidades sin incidencia/N° unidades totales contadas (%)	≥90%
	Precisión de la preparación de pedidos a unidades clínicas[3]	N° lineas sin incidencias/N° líneas enviadas al SSADH (%)	≥95%
	Concordancia en ubicaciones vacías	N° huecos vacíos reales/N° huecos vacíos que identifica el sistema (%)	≥95%
	Control de caducidad	N° unidades no caducadas/N° total de unidades revisadas (%)	≥98%
	Calidad en la preparación de los pedidos[4]	N° líneas de medicamento sin errores en la preparación de los pedidos/ N° líneas de medicamento revisadas (%)	≥98%
		N° unidades sin errores en la preparación de los pedidos/N° unidades totales revisadas (%)	≥95%
SSADV	Fiabilidad del inventario de medicamentos en el SSADV[5]	N° cajetines sin incidencia/N° cajetines revisados (%)	>80%
	Concordancia entre stock fisico y administrativo del SSADV	N° unidades sin incidencias/N° unidades totales contadas (%)	≥75%
	Precisión del llenado de carros de Dosis Unitaria[6]	N° lineas sin incidencias/N° lineas enviadas al SSADV (%)	≥95%
	Concordancia en ubicaciones vacías	N° huecos vacíos reales/N° huecos vacíos que identifica el sistema (%)	≥98%
	Control de caducidad	N° unidades no caducadas/N° total de unidades revisadas (%)	≥98%
	Calidad de la preparación del llenado de carros[7]	N° líneas de medicamento sin errores de llenado/ N° líneas de medicamento revisadas (%)	≥98%
		N° unidades de medicamento sin errores de llenado/ N° total de unidades de medicamentos revisadas (%)	≥95%
SAD	Fiabilidad en los inventarios de SAD en el proceso de reposición[8]	N° líneas de medicamento sin incidencias en el stock en el proceso de la reposición/N° líneas de medicamento repuestas (%)	≥80%
	Fiabilidad en los inventarios de SAD[9]	N° medicamentos sin incidencias en el stock en la revisión sistemática/N° medicamentos incluidos en el SAD (%)	≥90%
	Stock out por SAD	(N° total stockout/Días del periodo analizado)/N° estaciones (%)	≤2%
	Retiradas sin overrides por SAD	N° total de retiradas sin override/N° total retiradas* N° SAD (%)	≥70%
	Medicamentos prescritos no incluidos en SAD[10]	N° medicamentos prescritos no incluidos en SAD/N° total medicamentos SAD (%)	≤10%
	Ratio Retirada/Reposición[11]	N° de unidades de medicamentos retiradas/N° de unidades de medicamentos repuestas en cada SAD	Control histórico
	Control de caducidad	N° unidades no caducadas/N° total de unidades revisadas (%)	≥98%
	Errores en la reposición de los SAD[12]	N° líneas repuestas correctamente/N° total de líneas repuestas (%)	Control histórico
	Índice ISMP de seguridad en SAD	Resultado del cuestionario de autoevaluacion de la seguridad de los SAD	Control histórico
SADPEX	Precisión en la dispensación a PEX[13]	N° de líneas sin incidencia en la dispensación/N° de líneas dispensadas de medicación (%)	≥99%
	Precisión en la carga automática de medicamentos	N° envases no rechazados/n° total de envases a cargar (%)	≥95%
	Concordancia entre el stock del SADPEX y el sistema de gestión	N° unidades existentes en SADPEX/N° unidades en el Sistema Gestión del SADPEX (%)	≥95%
	Paradas del sistema en la dispensación	N° incidencias que bloquean el SADPEX en la dispensación/n° total de líneas de dispensación (%)	≤5%
	Calidad en la dispensación de medicamentos a pacientes externos[14]	N° de dispensaciones sin error /N° de dispensaciones realizadas con la tecnología (%)	≥99.5%
SISTEMAS DE REENVASADO	Pérdidas en el reenvasado	N° unidades perdidas/N° total de unidades a reenvasar (%)	≤1%
	Calidad en el reenvasado	N° de unidades correctamente reenvasadas/N° unidades reenvasadas (%)	≥99%
SISTEMAS DE TRAZABILIDAD EN LA ELABORACIÓN	Discrepancias de medicamentos en cabina	N° preparaciones interceptados por el sistema/N° total de preparaciones (%)	Control histórico
	Desviaciones en el control de peso	N° de preparaciones detectadas por peso incorrecto/ N° total de preparaciones (%)	Control histórico
	Precisión en la administración[15]	N° errores administración evitados por el sistema/ N° administraciones totales (%)	Control histórico

SSADH: *Sistema Semiautomatizado de Dispensación Horizontal.* SSADV: *Sistema Semiautomatizado de Dispensación Vertical.*
SAD: *Sistema Automatizado de Dispensación*
SADPEX: *Sistema Automatizado de Dispensación en Pacientes Externos*

Tabla 2 ***(cont.)***.. Notas del panel de indicadores.

Sistema Semiautomatizado de Dispensación Horizontal (SSADH):	
[1]Fiabilidad del inventario	Cualquier discrepancia encontrada tanto cualitativa como cuantitativamente en los cajetines del SSADH. Para su cálculo se deberá establecer una revisión sistemática del SSADH
[2]Concordancia entre stock físico y administrativo del SSADH	Cualquier discrepancia cuantitativa en las unidades contadas en una revisión sistemática del SSADH. El valor estándar está definido teniendo en cuenta que no se considera error un +/- 5% de discrepancias en las unidades contadas respecto al stock administrativo del SSADH
[3]Precisión de la preparación de pedidos a unidades clínicas	Se definen como "Incidencias" las líneas que genera automáticamente el sistema en el "Informe de Incidencias", al finalizar la preparación de los pedidos (cualquier tipo de pedido: pactos, pedidos urgentes, reposición de SSADV y SAD, etc). Ej: pedido "10", servido "8"
[4]Errores en preparación de los pedidos	Cualquier discrepancia encontrada tanto cualitativa como cuantitativamente entre lo solicitado y lo servido en cada pedido preparado. La rotura de stock de un medicamento se considera error. Se calculará uno u otro indicador en función de las necesidades y de las posibilidades para el cálculo de cada hospital
Sistema Semiautomatizado de Dispensación Vertical (SSADV):	
[5]Fiabilidad del inventario	Cualquier discrepancia encontrada tanto cualitativa como cuantitativamente en los cajetines del SSADV. Para su cálculo se deberá establecer una revisión sistemática del SSADV.
[6]Precisión del llenado de carros de DU	Se definen como "Incidencias" las líneas que genera automáticamente el sistema en el "Informe de Incidencias", en la preparación del llenado de cada carro de Unidosis. Ej: pedido "3", servido "1". La rotura de stock de un medicamento se considera error.
[7]Errores en preparación del llenado de carros de DU	Cualquier discrepancia encontrada tanto cualitativa como cuantitativamente entre lo solicitado y lo servido en cada cajetín del carro de Unidosis. La rotura de stock de un medicamento se considera error. Se calculará uno u otro indicador en función de las necesidades y de las posibilidades para el cálculo de cada hospital.
Sistema Automatizado de Dispensación (SAD):	
[8]Fiabilidad en los inventarios de SAD en el proceso de reposición	Cualquier discrepancia encontrada tanto cualitativa como cuantitativamente en las ubicaciones del SAD durante el proceso de reposición. En este indicador no se incluye el control de caducidad.
[9]Fiabilidad en los inventarios del SAD	Cualquier discrepancia encontrada tanto cualitativa como cuantitativamente en las ubicaciones del SAD durante el proceso de reposición. Para su cálculo se deberá establecer una revisión sistemática del SAD.
[10]Override	Retiradas excepcionales de medicamentos del SAD previas a la validación farmacéutica.
[11]Mtos prescritos no incluidos en SAD	En el cálculo se deben excluir aquellos medicamentos que el Hospital ha definido como externos a los SAD (ej: sueroterapia). Se incluirá los medicamentos que están prescritos pero no incluidos en cada SAD y que se dispensan por un circuito alternativo a la reposición del SAD.
[12]Ratio Retirada/Reposición	Cada centro definirá la eficiencia óptima de reposición en función de los stocks max/mín definidos para los medicamentos incluidos en los SAD y la frecuencia de reposición establecida de los mismos. Ej: para un ratio 4:1 (max:min) y stock mínimo establecido para cubrir las necesidades de 2-3 días, la frecuencia óptima de reposición sería aproximadamente cada 6 días.
[13]Errores en la reposición de los SAD	Cada centro definirá los tipos de error que le interesa analizar y la metodología a seguir. Se considera imprescindible medir al menos los errores cualitativos (medicamento equivocado, medicamentos mezclados en la misma ubicación) los cuales deberán medirse en el proceso de la reposición en tiempo real.
Sistema Automatizado de Dispensación a Pacientes Externos (SADPEX)	
[14]Precisión dispensación PEX	Se define como "Incidencia" cualquier discrepancia encontrada tanto cualitativa como cuantitativamente en las líneas de dispensación. La rotura de stock de un medicamento se considera error.
[15]Calidad en la dispensación de medicamentos a pacientes externos	El indicador no concreta el tipo de error a considerar (medicamento equivocado, dosis, cantidad...). Cada centro definirá los tipos de error que le interesa analizar y la metodología a seguir.
Sistema de Reenvasado	
[16]Pérdidas en el reenvasado	Medicamentos que tras el proceso de reenvasado han perdido su integridad o características organolépticas (roturas, cambio color, pulverización...).
Trazabilidad en la elaboración:	
[17]Discrepancias de medicamentos en cabina de flujo laminar	Se consideran discrepancias las interceptadas por error en medicamento, dosis, concentración, etc.
[18]Precisión en la administración	En el momento de la administración al paciente el sistema detecta un error que puede ser "paciente equivocado" u "orden de administración errónea".

decisiones existen diferentes técnicas de consenso que pueden ayudar a hacerlo de forma organizada y sistemática.

Para garantizar la validez de un consenso resulta fundamental:

- Establecer cuestiones a responder y objetivos concretos y específicos.
- Seleccionar el grupo de expertos de manera que se garanticen aspectos como un número suficiente de miembros, experiencia, prestigio, interés por el tema, disponibilidad de tiempo e inexistencia de conflictos de interés.
- Los escenarios deben ser elaborados metódicamente, siguiendo un proceso formal estructurado.

Estos indicadores han sido contrastados en la práctica diaria verificando que los SF disponen de los sistemas de información necesarios para permitir su monitorización. En los ítems, "SSADH: errores en la preparación de los pedidos" y "SSADV: errores en la preparación del llenado del carro" se definen 2 indicadores de características similares para permitir que cada

hospital utilice el más viable en función de la tecnología disponible y su sistema de información.
El objetivo del grupo TECNO ha sido de máximos, intentar definir un gran número de indicadores para abarcar el mayor número de actividades y características de los procesos logísticos automatizados aunque evitando hacer una única definición o incluso dejando a criterio de cada centro algunos temas, conscientes de que la organización de cada SF y sus procedimientos de trabajo son distintos y no siempre es factible aplicar criterios comunes.
En el caso de los sistemas automatizados de dispensación para Pacientes Externos o los de trazabilidad en la elaboración, su escasa implantación en el momento actual en los SF dificulta obtener indicadores y más aún definir un estándar de calidad por lo que el catálogo deja abierta la definición de los tipos de error a monitorizar a cada servicio en función de sus intereses. Se considera necesario seguir en esta línea de trabajo a medida que se vayan implementando estas tecnologías y se incorporen otras como el uso de sistemas robotizados de dispensación.

Como limitación hay que señalar que el cálculo de los estándares se realizó con los datos recogidos en 5 hospitales del grupo. Sería necesario un estudio más amplio para verificarlos y por ello el grupo TECNO considera necesario desarrollar un proyecto multicéntrico con los SF que utilizan tecnologías para calcular sistemática y periódicamente estos indicadores y compartir los resultados. El aumento del tamaño muestral permitiría validar o recalcular los estándares en función de los resultados y así seguir avanzando en la mejora de la calidad.
El grupo TECNO con esta definición de indicadores da un paso más para garantizar la mejor utilización de las tecnologías disponibles. Si hasta ahora había definido las tecnologías y los requisitos que deben cumplir en términos de estructura, software, interfaces y prestaciones[4], con la definición de este panel de indicadores cumple el objetivo de establecer una sistemática de evaluación continua que permita identificar errores latentes o fallos del sistema con riesgo para la seguridad del paciente evitando que se sistematicen. La definición de indicadores de calidad para tecnologías aplicadas a la Farmacia Hospitalaria y sus estándares es un proceso de mejora continua que contribuye al uso seguro de los medicamentos.

Bibliografía

1. Bermejo Vicedo T y Grupo TECNO. Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario. Farm Hosp. 2010;34(2):56-8. doi: 10.1016/j.farma.2009.12.002. Epub 2010 Feb 18.
2. Bermejo Vicedo T, Pérez Menéndez-Conde C. Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España. Farm Hosp. 2007;31:17-22.
3. Rabuñal Álvarez MT, Calvin Lamas M, Feal Cortizas B, Martínez López LM, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI. Acciones de mejora en los procesos de almacenamiento y dispensación de medicamentos en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. OFIL. 2015;25(1):29-32.
4. Grupo TECNO-SEFH. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/tecno/Documentos Grupo TECNO-SEFH sobre requisitos de sistemas automatizados de almacenamiento y dispensación disponibles en: http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/sad.pdf
5. Álvarez Díaz AM, Delgado Silveira E, Pérez Menéndez-Conde C, Pintor Recuenco R, Gómez de Salazar López de Silanes E, Serna Pérez J *et al.* Nuevas tecnologías aplicadas al proceso de dispensación de medicamentos. Análisis de errores y factores contribuyentes. Farm Hosp. 2010;34(2):59-67.
6. Delgado Silveira E, Álvarez Díaz AM, Pérez Menéndez-Conde C, Serna Pérez J, Rodríguez Sagrado MA, Bermejo Vicedo T. Análisis modal de fallos y efectos del proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos. Farm Hosp. 2012;36(1):24-32.
7. Recomendaciones para el Uso Seguro de los Sistemas Automatizados de Dispensación de Medicamentos. ISMP. http://www.ismp-espana.org/ficheros/Recomendaciones%20para%20el%20uso%20seguro%20de%20los%20SAD.pdf
8. Anacleto TA, Perini E, Rosa MB, Cesar CC. Medication errors and drug-dispensing Systems in a hospital pharmacy. Pharm World Sci. 2005;27:182-90
9. Fontan JE, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. Pharm World Sci. 2003;25:112-7.
10. Bohand X, Simon L, Perrier E, Mullot H, Lefeuvre L, Plotton C. Frequency, types, and potencial clinical significance of medication-dispensing errors. Clinics. 2009;64:11-6.
11. Otero López MJ, Bermejo Vicedo T, Moreno Gómez AM, Aparicio Fernández MA, Palomo Cobos L y grupo de trabajo TECNO de la SEFH. Análisis de la implantación de prácticas seguras en los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos. Farm Hosp. 2013;37(6):469-81.
12. Rabuñal Álvarez MT, Calvin Lamas M, Feal Cortizas B, Martínez López LM, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI. Indicadores de calidad en el proceso de almacenamiento y dispensación de medicamentos en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. Rev Calid Asist. 2014;29(4):204-11.
13. Joint Comisssion on Acreditation of Haelthcare Organizations. Disponible en http://projectes.camfic.cat/CAMFiC/Seccions/GrupsTreball/Docs/qualitat/TEMA6.pdf. Acceso 15/07/2016
14. Norma UNE 66175. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0030150. Acceso 15/07/2016
15. Nebot Marzal CM, Mira Solves JJ, Guilabert Mora M, Pérez Jover V, Pablo Comeche D, Quirós Morató T, *et al.* Conjunto de indicadores de calidad y seguridad para hospitales de la Agencia Valenciana de Salud. Rev Calid Asist. 2014;29(1):29-35.
16. Mira Solves JJ, Massó Guijarro P. Las técnicas cualitativas en la planificación sanitaria. En: Gestión calidad y seguridad en los pacientes. Fundación Mapfre. Madrid. España: Editorial Díaz de Santos; 2008. pp. 27-32.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia: what should a pharmacist know? Farm Hosp. 2017;41(4):543-549.

Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico? Farm Hosp. 2017;41(4):543-549.

REVISIONES
Artículo bilingüe inglés/español

Sarcopenia: what should a pharmacist know?

Sarcopenia: ¿qué tiene que saber un farmacéutico?

Alfonso J. Cruz-Jentoft

Geriatrics Unit. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid. Spain.

Autor para correspondencia

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

Recibido el 30 de marzo de 2017;
aceptado el 5 de abril de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10802

Abstract

Sarcopenia (or muscle insufficiency) is a geriatric syndrome characterized by a progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and function which has adverse consequences, particularly physical disability, falls and death. It can develop slowly, as a chronic condition that emerges over many years, or acutely, generally due to immobilization associated with an acute disease.

The physiopathology of sarcopenia is complex, and affects both the muscle and its neurological and hormonal regulation.

The prevalence of sarcopenia increases with age and in certain healthcare settings (nursing homes, hospitals, rehabilitation centres). Its diagnosis is based on the documentation of a low muscle mass associated with low muscle strength and/or low physical performance. Once confirmed, a syndromic approach is needed, based on a comprehensive geriatric assessment in order to determine its causes and prepare a treatment plan which addresses the treatment of symptoms as well as the etiology.

Prevention of sarcopenia starts in the adult age, through the promotion of adequate nutritional habits, an increase in physical activity and, ideally, resistance exercise. Sarcopenia treatment must necessarily include resistance exercises (that can be associated with other types of exercise) and an improvement in diet, increasing protein intake up to 1.2-1.5 g/kg/day and covering caloric requirements. In some cases, this will require the use of nutritional supplements, which can contain leucine, beta-hydroxy beta-methylbutyrate acid (HMB) and vitamin D, in order to optimize its effects on the muscle. There are still no medications available to treat sarcopenia.

Resumen

La sarcopenia (o insuficiencia muscular) es un síndrome geriátrico caracterizado por una pérdida progresiva y generalizada de masa y función del músculo esquelético que tiene consecuencias adversas, especialmente la discapacidad física, las caídas y la muerte. Puede producirse de forma crónica, a lo largo de muchos años, o aguda, generalmente por una inmovilización asociada a una enfermedad aguda.

La fisiopatología de la sarcopenia es compleja y afecta tanto al músculo como a su regulación neurológica y hormonal.

La prevalencia de la sarcopenia aumenta con la edad y en determinados entornos asistenciales (residencias, hospitales, centros de rehabilitación). Su diagnóstico se basa en la documentación de una baja masa muscular asociada a baja fuerza muscular y/o bajo rendimiento físico. Una vez se confirma, es preciso adoptar un enfoque sindrómico y usar una valoración geriátrica integral para determinar sus causas y elaborar un plan de tratamiento que incluya tanto el tratamiento de los síntomas como el etiológico.

La prevención de la sarcopenia comienza en la edad adulta, a través de la promoción de hábitos de alimentación correctos, un aumento de la actividad física e, idealmente, ejercicios de resistencia. El tratamiento de la sarcopenia debe incluir necesariamente ejercicios de resistencia (que pueden asociarse a otros tipos de ejercicio) y la mejora de la dieta, aumentando la ingesta proteica hasta 1,2-1,5 g/kg/día y cubriendo los requerimientos calóricos. En algunos casos será preciso para ello el uso de suplementos nutricionales, que pueden contener leucina, ácido β-hidroxi β-metilbutírico (HMB) y vitamina D, para optimizar sus efectos en el músculo. Aún no disponemos de medicamentos para tratar la sarcopenia.

KEYWORDS
Frailty; Geriatric nutrition; Mobility; Sarcopenia; Older people; Pharmacist intervention.

PALABRAS CLAVE
Fragilidad; Nutrición geriátrica; Mobilidad; Sarcopenia; Personas mayores; Intervención farmacéutica.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

In recent years, the term sarcopenia has gone from being hidden in a bunch of research articles for experts to become, together with frailty, one of the trendy terms in Geriatrics, rapidly extending to other specialties. The number of research articles is increasing at exponential rate. It is increasingly frequent for older patients to receive this diagnosis. What is happening? This article offers a brief review of sarcopenia, trying to emphasize some aspects particularly important for the pharmaceutical practice.

Sarcopenia: Background and Concept

The term sarcopenia is formed by two Greek words: *sarx*, which means flesh, and *penia*, which indicates the lack of something; summing up: "loss of flesh". It was first proposed in 1998 in order to define a well-known problem in older persons, but for which there was no adequate descriptive term so far: the loss of muscle mass and function, associated with age, which deteriorates mobility, nutrition status, and physical independence[1]. Even though sarcopenia causes major consequences on the life and physical ability of loss persons, it has not been acknowledged as a disease, in the International Classification of Diseases (ICD-10) until 2016.

The best way to understand sarcopenia is as an organ impairment (muscle insufficiency or muscle failure)[2]. It generally appears in a chronic and latent manner, and settles slowly with ageing; but it can also appear rapidly, usually associated with an acute immobility or severe disease (such as during hospitalization). Sarcopenia is closely associated with physical frailty[3,4]. Sarcopenia is one of the main causes for physical frailty. Both sarcopenia and frailty are factors predicting the development of physical disability; this is why research looking how to stop these conditions before disability apperes is so relevant.

How is it diagnosed?

Currently, sarcopenia is defined as a geriatric syndrome characterized by a progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and function, which increases the risk to suffer problems such as death, falls, physical disability and impaired quality of life[5]. Up to 30% of impaired people living in the community suffer from sarcopenia, with higher prevalence among those living in nursing homes. It is not yet clear whether its prevalence is higher in women or in men, because there is no agreement between different studies, partly depending on the cut-off points used to determine muscle mass.

In clinical practice, three measurements are needed in order to diagnose sarcopenia: muscle mass, muscle strength, and physical performance (Table 1). It must be considered that the cut-off points for each measurement can vary according to gender and age, and often also to race or country of origin. Densitometry is becoming the standard procedure for measuring muscle mass; this can be conducted with the same equipment used for bone densitometry. Appendicular mass (of the limbs) will often be measured. The usual alternative is bioimpedantiometry, which is a portable test. Many pharmacies and obesity clinics have foot bioimpedance meters, which are the least reliable in measuring muscle mass. Usually, the equation calculated by the device is not valid; in many of them it will only provide the lean mass percentage; it is recommended to use a standard equation such as Janssen's[6]. The easiest measurement of muscle strength is a hand grip device. Physical performance (a concept addressing the physical ability of the whole body, and not that of an isolated muscle) it can be measured with simple tests, such as a four-meters gait speed test.

It is convenient to remember that sarcopenia is not the only disease which causes a generalized loss of muscle mass. This can be caused by other conditions mostly malnutrition and cachexia, and it is not always easy to differentiate between these three problems[7], which can be interlinked, and therefore difficult to separate. Malnutrition causes loss of (lean) muscle mass as well as fat mass, and it is caused by an inadequate update of nutrients. In cachexia, the loss of lean and fat mass is caused by a severe disease such as cancer. In sarcopenia, the fat mass is usually normal or increased; the latest is known as sarcopenic obesity[8].

Once diagnosed, it is convenient to approach sarcopenia in the same way as other geriatric syndromes[9], conducting a Comprehensive Geriatric Assessment in search of its causes (Table 2). From the point of view of the pharmacist, it is important to review those medications that could be associated with sarcopenia[10,11,12]. It is best to conduct this task in an interdisciplinary approach which is adapted to the healthcare setting where the intervention is being conducted[13].

Physiopathology

The physiopathology of sarcopenia is quite complex, including muscle processes as well as endocrinological and neurological regulatory processes[14,15]. With normal ageing, the quality of muscle fibers deteriorateds, with a reduction in their maximum potency, shortening speed and elasticity. This deterioration in muscle cell function can be due to different changes associated with age, including the loss of anabolic stimulus secondary to a reduction in testosterone and other anabolic hormones, age-related sub-clinical inflammation (*inflammaging*) and molecular changes in cell contraction mechanisms. Some of these changes can be partially reversed through continuous physical exercise.

Anatomic changes also occur, such as a reduction in the number and activation of muscle satellite cells, a reduction in the number of muscular fibers (particularly those of type IIA) and fat infiltration of muscle, both at macro and microscopic level. The circulating levels of myostatin (a growth factor that limits muscle mass growth) also increase with age; and there is a modification in the regulation of different genes that regulate the muscle protein metabolism.

The neurological control of movement is also affected in sarcopenia, with a relevant role control by the loss of motor plates, which has not been fully understood yet. Many other neurological, endocrinological, and even microvascular mechanisms seem to be involved in the genesis of this disease.

How to detect patients with sarcopenia

The prevalence of sarcopenia increases with age; thus, older people present a higher risk of sarcopenia. Its frequency is so high at very advanced ages that it would be probably worth using screening tests to detect it in this population; however, there is still no agreement about the age at

Table 1. Criteria and techniques used to diagnose sarcopenia

Sarcopenia is diagnosed when Criterion 1 is present, as well as at least one of the other two criteria (2 and/or 3).		
1. Low muscle mass 2. Low muscle strength 3. Low physical performance		
Techniques used to diagnose sarcopenia		
Muscle mass	**Muscle strength**	**Physical performance**
➳ Absorptiometry (DXA)	➳ Grip strength	➳ Walk speed
➳ Bioimpedantiometry (BIA)	• Isokinetic knee extension (quadriceps)	➳ Short physical performance battery (SPPB)
• Anthropometry		• Timed Up and Go Test
		• 6-minute walk test
		• 400 metre walk test

➳ The most frequently used

Table 2. Causes and types of sarcopenia

Primary Sarcopenia	Examples
Age-related sarcopenia	No other evident cause except for ageing.
Secondary Sarcopenia	
Activity-related	Can be due to rest in bed, sedentary lifestyle, deconditioning, or zero gravity situations.
Disease-related	Due to advanced organ disease (heart, lung, liver, kidney, brain), inflammatory diseases, neoplasias, endocrinological conditions (overlapping with cachexia).
Nutrition-related	Consequence of an insufficient intake of energy and/or proteins, malabsorption, GI diseases, or use of medications with anorexigenic effects.

which this screening should start, and it has not been proved that population screening improves relevant clinical outcomes. Screening can be conducted using tools such as the SARC-F[16] questionnaire, currently under validation in several European languages. The measure of walk speed could also be used, and all those people who walk less than 1 metre per second should be considered at risk.

An alternative approach is to search for sarcopenia in certain healthcare settings or risk populations. The groups at special risk are older people admitted in hospitals, nursing homes or rehabilitation centres, and those who attend Geriatric outpatient clinics. Acute sarcopenia will frequently appear during hospitalization, as a consequence of long stays in bed and the presence of acute diseases. Another alternative is to search for sarcopenia in risk populations, such as patients with repeated falls, those who seem to walk slower, show prolonged limitation in their physical activity, use a cane, or have problems getting up from their seat[17].

Prevention and Treatment

Sarcopenia prevention should start in adult age, because the loss of muscle mass and function starts at around age 30-year-old, and becomes more evident when patients are over 50-year-old. Prevention is based on maintaining a high level of physical activity in daily life, conducting specific resistance exercises (muscle strength), an adequate diet (adherence to Mediterranean Diet, with a special emphasis on a high protein intake and avoiding risk behaviours (smoking, drinking alcohol). Implementing these habits can delay the development of sarcopenia possibly in over a decade, depending on the age at which changes start.

Once established, it will be important to detect sarcopenia at the earliest stage possible. There are data suggesting that severe sarcopenia is more difficult to reverse than mild sarcopenia. The first step is to identify and treat its causes, generally through a Comprehensive Geriatric Assessment and a sequential therapeutic approach (Figure 1). Nutritional intervention and exercise will be the basis of treatment[18]. There are no medications approved for sarcopenia, though some are already in clinical research[19].

Recommendations about exercise and physical activity

First of all, it must be understood that exercise and physical activity are different concepts. The American *Institute of Medicine* defines physical activity as any movement caused by the contraction of skeletal muscles that increases the use of energy, and exercise as planned, structured and repetitive movements that seek to improve or maintain one or more components of physical fitness. Physical activity includes any daily activity (housework, going for a walk, moving around the house, hobbies); physical exercise needs dedication and planning. There are very comprehensive recommendations by the *American College of Sports Medicine* on physical activity and exercise in older people[20] , and recent recommendations about how to promote them in persons living in nursing homes[21].

Sarcopenia management requires both an increase in physical activity and conducting a specific program of exercises, which must include resistance exercises with weights or elastic bands, to improve muscle function of lower limbs; therefore, it is usually beneficial to start them under the supervision of an expert in exercise. It seems advisable to associate resistance exercise with other types of exercise (aerobic, balance and flexibility) in order to obtain the maximum benefit of said exercise. There are increasingly more resources available on-line (videos and written material) on exercise for older persons.

Dietary recommendations

Currently it seems clear that a low protein intake in the adult age will predict to a high extent the risk of suffering physical disability in the future[22]. Therefore, it is reasonable to start by advising older patients with sarcopenia about their diet, correcting any nutritional deficiency found. Protein intake recommendations have experienced a great variation in recent years, going from 0.8 grams per kg of body weight to a minimum 1.0 grams in healthy older people, and 1.2-1.5 grams in patients with sarcopenia[23]. Caution is only required in those patients who suffer advanced renal disease (glomerular filtration rate <30 ml/min).

Caloric intake must be sufficient (and cover also the increased needs from exercise and physical activity), because otherwise proteins won't be used to build muscle, but due to their caloric value. It is also recommended to distribute proteins regularly throughout the day, insisting on protein intake immediately after exercise, because the muscle appears to have the priority at that time in terms of receiving the proteins ingested.

The role of nutritional supplements

Many older people won't reach their nutritional requirements only through diet interventions. For this reason, several interventions have been studied in order to improve the quality and quantity of diet in patients with sarcopenia, even though there are still limited data available[24]. The intake of essential aminoacids (especially those rich in leucine) represents a powerful stimulus for protein formation in the muscle, even though isolated protein supplements have not yet demonstrated benefits in clinical practice. The

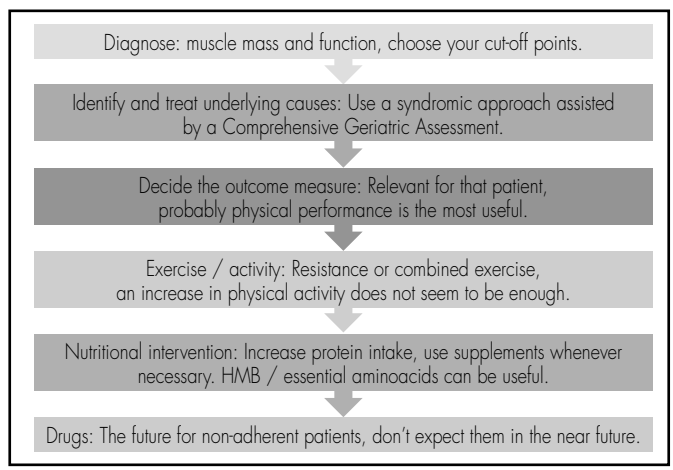


Figure 1. *Outline of sarcopenia management.*

same applies to creatine supplements. Beta-hydroxy beta-methylbutyrate acid (HMB), a metabolic derivate of leucine, seems to have an important effect in mass improvement, and particularly in muscle function; however, in most clinical trials, it has been studied as part of a complete nutritional supplement. It is also appropriate to attain normal Vitamin D levels, because it's deficiency will worsen muscle function.

Even though many of the previously mentioned supplements are used in Sports Medicine, the most robust studies in older people have been made with complete nutritional supplements, covering the needs in terms of calories as well as proteins; therefore, high-protein preparations are usually recommended. While expecting further data, it makes sense to choose supplements which will also contain Vitamin D and leucine / HMB.

Bibliography

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. J Nutrition, 1997;127:990S-991S.
2. Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia, the last organ insufficiency. Eur Geriatr Med. 2016;7:195-6.
3. Morley JE, von Haehling S, Anker SD, Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2014;5(1):5-8.
4. Michel JP, Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia: a useful paradigm for physical frailty. Eur Geriatr Med. 2013;4(2):102-5.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39(4):412-23.
6. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN *et al.* Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. J Appl Physiol. 2000;89:465-71.
7. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. Clin Nutr. 2007;26:389-99.
8. Molino S, Dossena M, Buonocore D, Verri M.Sarcopenic Obesity: An Appraisal of the Current Status of Knowledge and Management in Elderly People. J Nutr Health Aging. 2016;20(7):780-8.
9. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(1):1-7.
10. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana Pérez MS, Casajús Lagranja MP, Peris Martí JF. Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico. Farm Hosp. 2015;39(4):192-202.
11. Campins L, Camps M, Riera A, Pleguezuelos E, Yebenes JC, Serra-Prat M. Oral Drugs Related with Muscle Wasting and Sarcopenia. A Review. Pharmacology. 2017;99(1-2):1-8.
12. Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada en personas mayores: hora de pasar a la acción. Farm Hosp. 2017;41(1):1-2.
13. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. Farm Hosp. 2016;40(4):302-15.
14. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia =/= dynapenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63(8):829-34.
15. Lauretani F, Meschi T, Ticinesi A, Maggio M. "Brain-muscle loop" in the fragility of older persons: from pathophysiology to new organizing models. Aging Clin Exp Res. 2017 Feb 23. doi: 10.1007/s40520-017-0729-4. [Epub ahead of print]
16. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14(8):531-2.
17. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, *et al.* Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(6):403-9.
18. Forbes SC, Little JP, Candow DG. Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health. Endocrine. 2012;42(1):29-38.
19. Morley JE, von Haehling S, Anker SD. Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease? J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014; 5(2):83-7.
20. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(7):1510-30.
21. de Souto Barreto P, Morley JE, Chodzko-Zajko W, H Pitkala K, Weening-Djiksterhuis E, Rodriguez-Mañas L, *et al.*; International Association of Gerontology and Geriatrics – Global Aging Research Network (IAGG-GARN) and the IAGG European Region Clinical Section. Recommendations on Physical Activity and Exercise for Older Adults Living in Long-Term Care Facilities: A Taskforce Report. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(5):381-92.
22. Houston DK, Tooze JA, Garcia K, Visser M, Rubin S, Harris TB, Newman AB, Kritchevsky SB; Health ABC Study. Protein Intake and Mobility Limitation in Community-Dwelling Older Adults: the Health ABC Study. J Am Geriatr Soc. 2017 Mar 17. doi: 10.1111/jgs.14856. [Epub ahead of print]
23. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, *et al.* Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):542-59.
24. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. Aging Clin Exp Res. 2017;29(1):43-8.

VERSIÓN ESPAÑOLA

En los últimos años la palabra sarcopenia ha pasado de estar oculta en un puñado de artículos de investigación para expertos a ser, junto con la fragilidad, una de las palabras de moda de la Geriatría, extendiéndose rápidamente a otras especialidades. El número de artículos de investigación crece de forma exponencial. Cada vez es más frecuente que pacientes mayores reciban este diagnóstico. ¿Qué está pasando? En este artículo haremos una somera revisión de la sarcopenia, intentando hacer énfasis en algunos aspectos de especial importancia para la práctica farmacéutica.

Sarcopenia: historia y concepto

La palabra sarcopenia proviene de dos palabras griegas: *sarx*, que significa carne, y *penia*, que habla de la falta de algo. En resumen, "falta de carne". Fue propuesta por vez primera en 1998 para describir un problema bien conocido en las personas mayores, pero que no tenía hasta entonces un término descriptivo adecuado: la pérdida de masa y función muscular, relacionada con la edad, que deteriora la movilidad, el estado de nutrición y la independencia física[1]. Aunque la sarcopenia tiene una enorme transcendencia para la vida y la capacidad física de las personas mayores, hasta 2016 no ha sido reconocida como enfermedad en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

La mejor manera de comprender la sarcopenia es como una insuficiencia de órgano (insuficiencia muscular)[2]. Generalmente aparece de forma crónica y larvada, instaurándose lentamente con el envejecimiento, pero puede también surgir de forma rápida, habitualmente en relación con una inmovilidad aguda o una enfermedad grave (como sucede durante un ingreso hospitalario). La sarcopenia está íntimamente ligada con la fragilidad física[3,4]. La sarcopenia es una de las principales causas de fragilidad física. Tanto sarcopenia como fragilidad son predictores de la aparición de discapacidad física, de ahí la relevancia de la investigación que busca la manera de detenerlas antes de que aparezca la discapacidad.

¿Cómo se diagnostica?

La sarcopenia se define hoy día como un síndrome geriátrico que se caracteriza por una pérdida progresiva y generalizada de la masa y la función del músculo esquelético, que aumenta el riesgo de sufrir problemas como muerte, caídas, discapacidad física y peor calidad de vida[5]. Hasta un 30% de las personas mayores que viven en la comunidad tiene sarcopenia, con prevalencias mayores en los que viven en residencias. No está aún claro si es más frecuente en mujeres o en hombres, ya que los estudios discrepan, en parte dependiendo de los puntos de corte usados para determinar la masa muscular.

En la práctica, para diagnosticar la sarcopenia es preciso tomar tres medidas: la masa muscular, la fuerza muscular y el rendimiento físico (Tabla 1). Hay que tener en cuenta que los puntos de corte de cada medida puede variar en función del sexo, la edad, y muchas veces la raza o el país de origen. Para medir la masa muscular se está convirtiendo en estándar la densitometría, que puede hacerse con los mismos aparatos con las que se hace la densitometría ósea. Suele medirse la masa apendicular (la de

Tabla 1. Criterios y técnicas usados para diagnosticar la sarcopenia

El diagnóstico de sarcopenia se hace cuando está presente el criterio 1 y al menos uno de los otros dos criterios (2 y/o 3).		
1. Masa muscular baja 2. Fuerza muscular baja 3. Rendimiento físico bajo		
Técnicas usadas para diagnosticar la sarcopenia		
Masa muscular	**Fuerza muscular**	**Rendimiento físico**
➳ Absorciometría (DXA) ➳ Bioimpedanciometría (BIA) • Antropometría	➳ Fuerza de prensión • Extensión isocinética de rodilla (cuádriceps)	➳ Velocidad de la marcha ➳ *Short physical performance battery* (SPPB) • Test levántese y ande cronometrado • Test de caminar 6 min • Test de caminar 400 m

➳ *Las más usadas*

las extremidades). La alternativa habitual es la bioimpedanciometría, que es portátil. Muchas farmacias y clínicas de adelgazamiento tiene bioimpedaciómetros de pie, que son los menos fiables para medir la masa muscular. No vale, generalmente, la ecuación calculada por la máquina (que muchas veces solo da el porcentaje de masa magra), hay que usar una ecuación estandarizada como la de Janssen[6]. La medida más sencilla de la fuerza muscular es un aparato de prensión de mano. El rendimiento físico (un concepto que habla de la capacidad física del cuerpo, no de un músculo aislado), se puede medir con pruebas sencillas, como la velocidad de la marcha en un trayecto de 4 metros.

Es conveniente recordar que la sarcopenia no es la única enfermedad que produce pérdida generalizada de masa muscular. Otras enfermedades, entre las que destacan la malnutrición y la caquexia, pueden también causarla, y no siempre es fácil distinguir entre estos tres problemas[7]. Estas tres entidades pueden estar entrelazadas, de forma que sea difícil distinguir entre ellas. La malnutrición causa pérdida tanto de masa muscular (magra) como de masa grasa y se debe a una ingesta inapropiada de nutrientes. En la caquexia la pérdida de masa magra y grasa se debe a una enfermedad grave como el cáncer. En la sarcopenia la masa grasa suele ser normal o estar aumentada, en lo que se conoce como obesidad sarcopénica[8].

Una vez diagnosticada, es conveniente afrontar la sarcopenia como otros síndromes geriátricos[9], realizando una valoración geriátrica exhaustiva en busca de las causas (Tabla 2). Desde el punto de vista del farmacéutico es importante revisar los medicamentos que pueden estar relacionados con la sarcopenia[10,11,12]. Es conveniente que este trabajo se haga de forma interdisciplinar y adaptada al entorno sanitario en el que tiene lugar la intervención[13].

Fisiopatología

La fisiopatología de la sarcopenia es muy compleja, incluyendo tanto procesos musculares como procesos reguladores endocrinos y neurológicos[14,15].

Con el envejecimiento normal, la calidad de las fibras musculares va deteriorándose, reduciéndose su potencia máxima, su velocidad de acortamiento y su elasticidad. Este deterioro de la función de las células musculares puede deberse a diversos cambios relacionados con la edad, incluyendo la pérdida de estímulos anabólicos secundaria a la reducción de la testosterona y otras hormonas anabolizantes, la inflamación subclínica asociada a la edad (*inflammaging*) y cambios moleculares en los mecanismos de contracción celular. Algunos de estos cambios pueden ser parcialmente revertidos con el ejercicio físico continuado.

Se producen también cambios anatómicos, con una reducción del número y la activación de las células satélites musculares, una reducción del número de fibras musculares (especialmente las de tipo IIA) e infiltración grasa del músculo, tanto macro como microscópica. Aumentan también con la edad los niveles circulantes de miostatina (un factor de crecimiento que limita el crecimiento de la masa muscular) y se modifica la regulación de diversos genes que regulan el metabolismo proteico muscular.

El control neurológico del movimiento también se ve afectado en la sarcopenia, con un papel relevante –aún no bien comprendido- de la pérdida de placas motoras. Muchos otros mecanismos neurológicos, endocrinológicos e incluso microvasculares parecen participar en la génesis de esta enfermedad.

¿Cómo pueden detectarse los pacientes con sarcopenia?

La prevalencia de la sarcopenia avanza con la edad, de forma que a mayor edad, mayor riesgo de sarcopenia. Su frecuencia es tan elevada a edades muy avanzadas que probablemente merezca la pena usar pruebas de cribado para detectarla en esta población, si bien aún no hay acuerdo sobre a qué edad empezar a buscarla, ni se ha demostrado que el cribado poblacional mejore resultados clínicos relevantes. Para hacer el cribado pueden usarse instrumentos como el cuestionario SARC-F[16], en proceso de validación actualmente en numerosos idiomas europeos. También podría usarse la medida de la velocidad de la marcha, conside-

Table 2. Causas y tipos de sarcopenia

Sarcopenia primaria	**Ejemplos**
Sarcopenia relacionada con la edad	Sin otra causa evidente salvo el envejecimiento.
Sarcopenia secundaria	
Relacionada con la actividad	Pude deberse al reposo en cama, estilo de vida sedentario, decondicionamiento o situaciones de gravedad cero.
Relacionada con la enfermedad	Por enfermedad avanzada de órgano (corazón, pulmón, hígado, riñón, cerebro), enfermedades inflamatorias, neoplasias, endocrinopatías (se solapa con la caquexia).
Relacionada con la nutrición	Consecuencia de una ingesta insuficiente de energía y/o proteínas, malabsorción, enfermedades digestivas o uso de medicamentos con efectos anorexígenos.

rándose en riesgo todas las personas que caminen a menos de 1 metro por segundo.
Una alternativa es buscar la sarcopenia en determinados entornos asistenciales o en poblaciones de riesgo. Los mayores ingresados en hospitales, residencias o centros de rehabilitación, y los que acuden a consultas de Geriatría son grupos de especial riesgo. La sarcopenia aguda surge durante la hospitalización de forma frecuente, como consecuencia del encamamiento y la presencia de enfermedades agudas. Otra alternativa es buscar la sarcopenia en poblaciones en riesgo, como aquellos con caídas repetidas, que parecen andar más despacio, tienen una limitación prolongada de su actividad física, usan un bastón o muleta, o tienen problemas para levantarse de la silla[17].

Prevención y tratamiento

La prevención de la sarcopenia debería comenzar en la edad adulta, ya que la pérdida de masa y función muscular comienza alrededor de los treinta años de edad y se hace más prominente a partir de los cincuenta. La prevención se basa en mantener un nivel elevado de actividad física en la vida cotidiana, la realización de ejercicio específico de resistencia (fuerza muscular), una nutrición adecuada (adherencia a una dieta mediterránea, haciendo además énfasis en una ingesta elevada de proteínas) y evitar conductas de riesgo (fumar, beber alcohol). El establecimiento de estos hábitos puede retrasar la aparición de la sarcopenia, posiblemente más de una década, dependiendo de la edad en que se comiencen los cambios.
Una vez establecida es importante detectarla en la fase más precoz posible. Existen ya datos que sugieren que la sarcopenia grave es más difícil de revertir que la sarcopenia leve. El primer paso es identificar y tratar sus causas, generalmente a través de una valoración geriátrica integral y un enfoque terapéutico escalonado (Figura 1). La base del tratamiento es la intervención nutricional y el ejercicio[18]. No hay aún medicamentos aprobados para la sarcopenia, aunque algunos se encuentran ya en fases clínicas de investigación[19].

Consejos sobre ejercicio y actividad física

Es preciso, en primer lugar, distinguir entre ambos conceptos. El *Institute of Medicine* de EE.UU. define la actividad física como cualquier movimiento producido por la contracción de músculos esqueléticos que aumenta el consumo de energía y el ejercicio como los movimientos planificados, estructurados y repetitivos que buscan mejorar o mantener uno o más componentes de la forma física. La actividad física incluye cualquier actividad cotidiana (doméstica, pasear, moverse por casa, hobbies); el ejercicio físico implica dedicación y planificación. Existen recomendaciones muy precisas y completas del *American College of Sports Medicine* sobre actividad física y ejercicio en personas mayores[20] e incluso recomendaciones recientes sobre cómo promoverlos en personas ingresadas en residencias[21].
Para el tratamiento de la sarcopenia es necesario promover tanto un aumento de la actividad física como la realización de un programa específico de ejercicios. Los ejercicios tienen que incluir obligatoriamente ejercicios de resistencia, hechos con pesas o cintas elásticas, en la que se mejore la musculatura de los miembros inferiores, por lo que generalmente es beneficioso comenzarlos de forma supervisada por un experto en ejercicio. Parece aconsejable asociar los ejercicios de resistencia a otros tipos de ejercicio (aeróbico, de equilibrio y de flexibilidad) para obtener el máximo beneficio del ejercicio. Existen cada vez más recursos (videos y material escrito) en internet sobre ejercicio para personas mayores.

Consejos sobre alimentación

Hoy día parece claro que una baja ingesta de proteínas en la edad adulta predice de forma importante el riesgo de sufrir discapacidad física en el futuro[22]. Por tanto, es razonable comenzar aconsejando a los mayores con sarcopenia sobre su dieta, corrigiendo cualquier déficit nutricional encontrado en la misma. Las recomendaciones de ingesta proteica han variado enormemente en los últimos años, pasando de los 0,8 gramos por kg de peso y día a un mínimo de 1,0 gramos en mayores sanos y 1,2-1,5 gramos en pacientes con sarcopenia[23]. Hay que tener precaución solamente en los enfermos que sufran una enfermedad renal avanzada (tasa de filtrado glomerular menor de 30 ml/min).
La ingesta calórica tiene que ser suficiente (y cubrir también las necesidades del ejercicio y la actividad física), ya que en caso contrario las proteínas no se utilizarán para construir músculo, sino por su valor calórico. Se recomienda también un reparto proporcionado de las proteínas a lo largo del día, haciendo énfasis en ingerir proteínas inmediatamente después del ejercicio, ya que el músculo parece tener prioridad en ese momento para recibir las proteínas ingeridas.

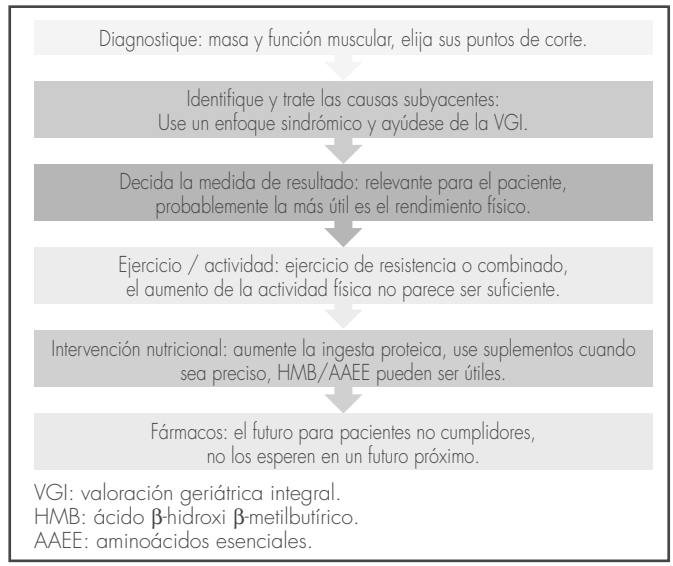


Figura 1. *Propuesta de manejo de la sarcopenia.*

Papel de los suplementos nutricionales

Muchas personas mayores no alcanzarán los requerimientos nutricionales sólo con intervenciones en la dieta. Se han estudiado por ello diversas medidas para mejorar la calidad y cantidad de la dieta en pacientes con sarcopenia, si bien los datos no son aún muy abundantes[24]. El aporte de aminoácidos esenciales (especialmente ricos en leucina) supone un poderoso estímulo para la formación de proteínas en el músculo, aunque los suplementos proteicos aislados aún no han demostrado beneficios en la práctica clínica. Lo mismo sucede con los suplementos de creatina. El ácido β-hidroxi β-metilbutírico (HMB), un derivado metabólico de la leucina, parece tener un importante efecto en la mejora de la masa y especialmente la función muscular, si bien en la mayoría de los estudios clínicos se ha estudiado como parte de un suplemento nutricional completo. Es también correcto asegurar la normalidad de los valores de vitamina D, ya que su deficiencia empeora la función muscular.
Aunque muchos de los preparados anteriores se usan en medicina deportiva, los estudios más sólidos en personas mayores están hechos con suplementos nutricionales completos, que cubran tanto las necesidades calóricas como las proteicas, por lo que suelen recomendarse los preparados hiperproteicos. A la espera de más datos, tiene sentido elegir suplementos que además tengan vitamina D y leucina / HMB.

Bibliografía

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. J Nutrition, 1997;127:990S-991S.
2. Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia, the last organ insufficiency. Eur Geriatr Med. 2016;7:195-6.
3. Morley JE, von Haehling S, Anker SD, Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2014;5(1):5-8.
4. Michel JP, Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia: a useful paradigm for physical frailty. Eur Geriatr Med. 2013;4(2):102-5.

5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39(4):412-23.
6. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN *et al.* Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. J Appl Physiol. 2000;89:465-71.
7. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. Clin Nutr. 2007;26:389-99.
8. Molino S, Dossena M, Buonocore D, Verri M.Sarcopenic Obesity: An Appraisal of the Current Status of Knowledge and Management in Elderly People. J Nutr Health Aging. 2016;20(7):780-8.
9. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(1):1-7.
10. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana Pérez MS, Casajús Lagranja MP, Peris Martí JF. Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico. Farm Hosp. 2015;39(4):192-202.
11. Campins L, Camps M, Riera A, Pleguezuelos E, Yebenes JC, Serra-Prat M. Oral Drugs Related with Muscle Wasting and Sarcopenia. A Review. Pharmacology. 2017;99(1-2):1-8.
12. Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada en personas mayores: hora de pasar a la acción. Farm Hosp. 2017;41(1):1-2.
13. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. Farm Hosp. 2016;40(4):302-15.
14. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia =/= dynapenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63(8):829-34.
15. Lauretani F, Meschi T, Ticinesi A, Maggio M. "Brain-muscle loop" in the fragility of older persons: from pathophysiology to new organizing models. Aging Clin Exp Res. 2017 Feb 23. doi: 10.1007/s40520-017-0729-4. [Epub ahead of print]
16. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):531-2.
17. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, *et al.* Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(6):403-9.
18. Forbes SC, Little JP, Candow DG. Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health. Endocrine. 2012;42(1):29-38.
19. Morley JE, von Haehling S, Anker SD. Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease? J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014;5(2):83-7.
20. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(7):1510-30.
21. de Souto Barreto P, Morley JE, Chodzko-Zajko W, H Pitkala K, Weening-Djiksterhuis E, Rodriguez-Mañas L, *et al.*; International Association of Gerontology and Geriatrics – Global Aging Research Network (IAGG-GARN) and the IAGG European Region Clinical Section. Recommendations on Physical Activity and Exercise for Older Adults Living in Long-Term Care Facilities: A Taskforce Report. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(5):381-92.
22. Houston DK, Tooze JA, Garcia K, Visser M, Rubin S, Harris TB, Newman AB, Kritchevsky SB; Health ABC Study. Protein Intake and Mobility Limitation in Community-Dwelling Older Adults: the Health ABC Study. J Am Geriatr Soc. 2017 Mar 17. doi: 10.1111/jgs.14856. [Epub ahead of print]
23. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, *et al.* Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):542-59.
24. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. Aging Clin Exp Res. 2017;29(1):43-8.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:
García de Paredes Esteban JC, Alegre del Rey EJ, Asensi Díez R. Docetaxel in hormone-sensitive advanced prostate cancer; GENESIS-SEFH evaluation report. Farm Hosp. 2017;41(4):550-558.

García de Paredes Esteban JC, Alegre del Rey EJ, Asensi Díez R. Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH. Farm Hosp. 2017;41(4):550-558.

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Docetaxel in hormone-sensitive advanced prostate cancer; GENESIS-SEFH evaluation report[a]

Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH

Juan Carlos García de Paredes Esteban[1], Emilio Jesús Alegre del Rey[1], Rocío Asensi Díez[2]

[1]Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz. [2]Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. Spain.

[a]This paper is an abstract of the Docetaxel drug evaluation report by GENESIS-SEFH (Group for Innovation, Assessment, Standardization and Research in the Selection of Drugs of the Spanish Society of Hospital Pharmacy) that can be retrieved in its entire form from the GENESIS website(http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/). This evaluation has been made with assistance by the MADRE 4.0 application[1].

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
juancca@hotmail.com
(Juan Carlos García de Paredes Esteban)

Recibido el 29 de diciembre de 2016;
aceptado el 22 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10742

Abstract

Prostate cancer (PC) is the most common urogenital malignancy in older men and the second leading cause of death by cancer in men in Europe. Current therapeutic practice considers Androgen Deprivation Therapy (ADT) as first line treatment for clinically localized prostate cancer at high-risk, either locally advanced or metastatic. ADT can be achieved through orchiectomy (surgical castration), luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists, or through complete androgen blockade (LHRH agonist combined with an anti-androgen). Docetaxel in combination with prednisone or prednisolone is indicated for the treatment of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. The CHAARTED and STAMPEDE clinical trials studied the effect of bringing forward the use of docetaxel added on to ADT in the context of hormone-sensitive patients. The CHAARTED clinical trial showed a significant increase in a variable with maximum relevance such as Overall Survival (OS), with a difference of 13.6 months between medians. There was also clinical benefit in the secondary variables: median time until castration-resistant disease or until clinical progression. In the STAMPEDE clinical trial, which included 39% of non-metastatic patients, a 10-month difference between medians was demonstrated in OS, and 17 months in the primary co-variable of Progression Free Survival. The most frequent adverse events were: neutropenia, febrile neutropenia, leucopenia, and general disorders such as asthenia, lethargy or fever. According to data from the CHAARTED and STAMPEDE studies, and the incremental cost of € 3 196.98 for adding on docetaxel to standard treatment, the estimated additional cost for each year of life gained is compatible with an incremental cost-effectiveness ratio between € 2267.36 and € 3851.78. In view of the efficacy and safety results, the proposed positioning is: to advance the use of docetaxel added to androgen deprivation therapy to first-line metastatic hormone-sensitive prostate cancer, regardless of metastatic volume, in those patients who meet the CHAARTED study criteria.

KEYWORDS

Hormone-sensitive prostate cancer; Docetaxel; Androgen deprivation therapy; GENESIS-SEFH evaluation report.

Resumen

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en hombres de edad avanzada y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en Europa. La práctica terapéutica actual considera como primera línea la terapia de privación de andrógenos (ADT; *androgen deprivation therapy*) en el cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo, localmente avanzado o metástasico. La ADT se realiza mediante orquiectomía (castración quirúrgica), agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o bien mediante el bloqueo androgénico completo (agonista LHRH más antiandrógeno). El docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario metastásico. Los ensayos clínicos CHAARTED y STAMPEDE analizaron el efecto de adelantar el uso de docetaxel añadido a la ADT en el contexto del paciente hormonosensible. En el ensayo CHAARTED se demostró un aumento significativo en la variable de máxima relevancia como es la supervivencia global (SG), con una diferencia de medianas de 13,6 meses. También se obtuvo beneficio clínico en las variables secundarias mediana de tiempo hasta enfermedad resistente a la castración o hasta progresión clínica. En el ensayo STAMPEDE, en el que se incluyeron un 39% de pacientes no metastásicos, se demostró una diferencia de medianas de 10 meses en la SG y de 17 meses en la covariable principal de supervivencia libre de progresión. Los eventos adversos más frecuentes fueron: neutropenia, neutropenia febril, leucopenia y alteraciones generales tales como astenia, letargia o fiebre. Según los datos del estudio CHAARTED y STAMPEDE y el coste incremental de 3.196,98 € de añadir docetaxel a la terapia de referencia, por cada año de vida ganado el coste adicional estimado es compatible con un coste/eficacia incremental (CEI) entre 2.267,36 € y 3.851,78 €. A la vista de los importantes resultados de eficacia y el perfil manejable de seguridad, el posicionamiento propuesto es adelantar el uso de docetaxel añadido a la ADT a la primera línea del cáncer de próstata metastásico hormonosensible, en aquellos pacientes que cumplan los criterios básicos del estudio CHAARTED.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata hormonosensible; Docetaxel; Terapia de privación de andrógenos; Informe de evaluación GENESIS-SEFH.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Prostate cancer (PC) is the most common urogenital malignancy in older men and the second leading cause of cancer death in men in Europe. This is an important health problem, especially in developed countries, with a higher proportion of elderly men in the general population. In Spain, the estimated incidence and mortality of prostate cancer according to Globocan (year 2012) is 27,853 / 100,000 inhabitants (122,1 new cases / 100,000 / year) and 5,481 deaths per year (24 deaths / 100,000 / year)[2].

Current therapeutic practice considers hormone therapy as first line treatment, with androgen suppression by luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists or orchiectomy, or complete androgen blockade (LHRH agonist combined with an anti-androgen), both in high-risk clinically localized PC as in localized prostate advanced or metastatic cases. Combination therapy with radiotherapy was consistently associated with a specific improvement in the disease and Overall Survival (OS), compared with single-mode treatment, in Phase III randomized studies[3].

LHRH analogues (leuprorelin, goserelin and triptorelin) act by reducing the amount of testosterone produced by testes. Treatment with these drugs is also called chemical castration or medical castration. In order to avoid the initial flare effect when these are first administered, antiandrogen therapy with flutamide or bicalutamide should preceded or co administered with LHRH agonist, for at least 7 days.

LHRH antagonists, such as degarelix, rapidly and directly inhibit the release of androgens, unlike LHRH agonists without causing exacerbation. Therefore, they do not require coadministration with an antiandrogen. This therapy is only used in the case of patients with short-term complications.

The combination of radiotherapy with brachytherapy, with or without ADT, during two or three years, is another primary treatment option for high-risk or locally advanced patients. However, the optimal duration of ADT in this setting remains unclear. Radical prostatectomy plus pelvic lymph node dissection (PLND is remains as an option in high-risk patients who may benefit from surgery, and for selected patients with locally advanced disease, with no fixation to adjacent organs.

If the first hormone line fails, a second hormone treatment may sometimes be attempted: if androgen suppression loses efficacy, an antiandrogen may be added to the therapy, or if complete androgen blockade fails, the antiandrogen will be removed.

If this second hormonal line also fails, it is said that the disease is progressing to a condition known as Castration-Resistant Prostate Carcinoma (CRPC). The definition of CRPC[4] includes castrate serum testosterone < 50 ng/dL and biochemical or radiological progression:

- Biochemical progression: Increased levels of Prostate Specific Antigen (PSA) in 3 measurements with at least one week between them, with 2 elevations > 50% regarding the nadir and PSA > 2 ng/mL;
- Radiological progression: either two or more new bone lesions on bone scan or a soft tissue lesion using RECIST cirteria 1.1.

New evidence has been recently published about the use of docetaxel, a drug whose patent has expired; these seem to show benefits in the setting of hormone-sensitive PC patients. Docetaxel has not been approved for use in this indication[5]. Docetaxel in combination with prednisone or prednisolone is indicated for the treatment of patients with hormone-refractory metastatic PC. Therefore, the use of docetaxel in this new scenario would be off-label, according to Royal Decree 1015/2009 on use of drugs in special situations. It requires an Informed Consent of the patient, which must be recorded in the medical history[6].

Just like the introduction of docetaxel represented a before-and-after in CRPC treatment the introduction into the sensitive hormone patient should be considered as an important therapeutic advance in CP. For this reason, from the GENESIS-SEFH group, an evaluation report was carried out according to the MADRE methodology, which analyzed the current situation.

Efficacy

The studies analyzed for this evaluation were the CHAARTED[7] and STAMPEDE[8] clinical trials, because these provide the most mature data with the highest number of patients; as well as a meta-analysis[9], including patients with M0 and M1 stages.

CHAARTED is a multicenter, open label, phase III trial, in which 790 patients recently diagnosed with metastatic PC were randomized to receive either 6 cycles of docetaxel plus ADT or ADT alone. The primary objective of the study was to determine whether docetaxel therapy at the beginning of ADT for metastatic hormone-sensitive prostate cancer would result in longer overall survival (OS) than that with ADT alone, and some of the secondary endpoints determined were: the time until castration-resistant disease, time to clinical progression, time to serological progression, PSA response measured at 6 and 12 months, and quality of life measured through the FACT-P Questionnaire (*Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*).

Metastatic disease was defined as high-volume if the patient presented visceral metastasis or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 beyond the vertebral bodies and pelvis.

STAMPEDE is a multicenter, phase III, open clinical trial, randomized 2:1:1:1, where patients received, respectively, ADT (control arm), ADT + zoledronic acid, ADT + docetaxel, or ADT + docetaxel + zoledronic acid. The study included 2,962 patients recently diagnosed with PC, either metastatic, positive node (N+) or high-risk locally advanced; the latter should meet at least two of the following criteria: T3/4 stage, Gleason pattern 8-10, or PSA levels ≥ 40 ng/ml. The primary endpoint of the study was to determine OS and PFS (Progression Free Survival). The secondary endpoints determined were skeleton-related events, and quality of life measured through the questionnaire by the EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer, quality life questionnaire*).

Table 1 shows the results of the CHAARTED and STAMPEDE clinical trials.

A meta-analysis was also included in the evaluation; its objective was to see the effect of adding on docetaxel and biphosphonates to ADT in terms of OS and PFS. Seven controlled and randomized clinical trials were included, with high-risk localized or metastatic hormone-sensitive PC patients, where docetaxel + standard care therapy (hormone therapy + /-radiotherapy) was compared with standard therapy; 3 of the studies included patients in M1 stage (STAMPEDE, GETUG-15 and CHAARTED) and 4 studies were conducted in patients in M0 stage (STAMPEDE, GETUG-12, TAX 3501 and RTOG 0521). In total, 3,206 patients in Stage M1 and 3,978 patients in M0 stage were included.

Table 2 shows the main results of the meta-analysis.

Safety

Adverse events related to docetaxel are widely known and described in literature. The most common adverse events are: neutropenia, anemia, thrombocytopenia, peripheral sensory neuropathy, motor peripheral neuropathy, febrile neutropenia, gastrointestinal reactions (fatigue, diarrhoea, nausea and vomiting), alopecia, and skin reactions. Among the most severe: Grade 4 hypersensitivity reactions, febrile neutropenia, and liver toxicity.

In the CHAARTED study, the proportion of Grade 3-5 events in the experimental arm was 29% vs. 3% in the control arm. The most frequent events were: neutropenia (12%), febrile neutropenia (6%), fatigue (4%), leukopenia (5%), lymphopenia (2%), allergic reaction (2%), anaemia (1%) and diarrhoea (1%). The protocol description specifies that adverse events among the patients in the control arm must not be routinely documented, and this might explain such a low proportion.

In the STAMPEDE study, the proportion of Grade 3-5 events in the experimental arm treated with ADT + docetaxel was 52% vs. 32% in the control arm. The most frequent events were: febrile neutropenia (15%), neutropenia (12%), endocrine alterations (10%), gastrointestinal alterations including diarrhoea, abdominal pain, constipation and vomiting (8%), general alterations such as asthenia and fever (7%) and musculoskeletal alterations (6%).

There was one death in the CHAARTED study and eight deaths in the STAMPEDE study (one due to neutropenic sepsis in the ADT + docetaxel arm, and seven in the ADT + docetaxel + zoledronic acid arm: 4 of them due to neutropenic sepsis, 1 due to pneumocystis pneumonia, 1 due to interstitial pneumonitis, and 1 due to pneumonia); these could have been associated with docetaxel.

Approximately 86% of patients in the CHAARTED study intervention group (N = 397) received the complete treatment. Of this proportion, approximately 74% received the established courses of treatment without any dose reduction. In the STAMPEDE study, 77% in the ADT + docetaxel arm N = 592) and 71% in the ADT + docetaxel + zoledronic acid (N = 593) completed the 6-course administration.

The differences in safety outcomes between both studies could be caused by the differences in the population included in each one[10]. There was no recommendation about how to use the colony-stimulating factors in either of the protocols for the two studies.

Table 1. Outcomes of the CHAARTED and STAMPEDE clinical trials

CHAARTED study					
Variable evaluated in the study	**ADT + Docetaxel N=397**	**ADT N=393**	**Median Difference**	**HR (CI 95%)**	**p**
Primary Outcome					
Overall Survival (median)	57.6 months	44.0 months	13.6 months	0.61 (0.47-0.80)	<0.001
Secondary Outcomes					
Median time until castration-resistant disease.	20.2 months	11.7 months	8.5 months	0.61 (0.51-0.72)	<0.001
Median time until clinical progression.	33.0 months	19.8 months	13.2 months	0.61 (0.50-0.75)	<0.001
Proportion of patients with a reduction in PSA<0.2ng/ml at 6 months.	32%	19%			<0.001
Proportion of patients with a reduction in PSA<0.2ng/ml at 12 months.	27.7%	16.8%			<0.001
Variation in quality of life measured at 3 months.	-2.7	-1.1			
Outcomes by subgroups					
Overall survival in patients with high-volume disease.	49.2 months	32.2 months	17.0 months	0.60 (0.45-0.81)	<0.001
Overall survival in patients with low-volume disease.	Not achieved	Not achieved	-	0.60 (3.32-1.13)	p=0.11

STAMPEDE Study							
Variable evaluated in the study	**Arm A: ADT N=1184**	**Arm B: ADT + ZA N=593**	**Arm C: ADT + DOC N=592**	**Arm D: ADT + ZA + DOC N=593**	**Median difference vs. Arm A**	**HR (CI 95%)**	**p**
Primary Outcomes							
Overall Survival (months)	71	NA	81	76	B: - C: 10 D: 5	B:0.94 (0.79-1.11) C:0.78 (0.66-0.93) D:0.82 (0.69-0.97)	B: 0.45 C: 0.006 D: 0.022
Progression Free Survival (months)	20	22	37	36	B: 2 C:17 D: 16	B:0.92 (0.81-1.04) C:0.61 (0.53-0.70) D:0.62 (0.54-0.70)	B: 0.198 C:<0.001 D:<0.001
Progression Free Survival* (months)	34.8		44.2	43.1	C:9.4 (CI 95%.6.6-12.3) D: 8.3 (CI 95% 5.5-11.1)	- -	C:<0.001 D:<0.001
Secondary Outcomes							
Skeleton-related events.	328	153	112	108		B:0.89 (0.73-1.07) C:0.60 (0.48-0.74) D:0.55 (0.44-0.69)	B: 0.221 C:<0.001 D:<0.001
Results by subgroups							
Overall survival in metastatic patients (months)	45	46	60	55	B: 1 C:15 D: 10	B:0.93 (0.77-1.11) C:0.76 (0.62-0.92) D:0.79 (0.66-0.96)	B: 0.416 C: 0.005 D: 0.015

ADT: Androgen Deprivation Therapy; ZA: zoledronic acid; DOC: docetaxel.

*A model was used to calculate the trimmed mean adjusted to the first 84 months of Progression Free Survival, because important evidence was observed regarding lack of proportionality along the curve with the use of Hazard Ratio.

Table 2. Outcomes of the Meta-Analysis

Variable evaluated in the meta-analysis*	ADT + Docetaxel	ADT	ARR (CI 95%)	p	NNT (CI 95%)
Primary Outcome					
% of absolute risk of death at 4 years in M1 patients.	50.62%	60%	9.38% (5.06% to 13.63%)	<0.05	11 (8 to 19)
% of absolute risk of death at 4 years in M0 patients.	17.65%	20%	2.35% (-1.59% to 5.73%)	0.218	Not relevant
Secondary Outcomes					
% of absolute risk of progression or death at 4 years in M1 patients.	64.3%	80%	15.7% (12.41% to 19.32%)	<0.05	6 (5 to 8)
% of absolute risk of progression or death at 4 years in M0 patients.	22.09%	30%	7.91% (4.91% to 10.45%)	<0.05	13 (10 to 20)

ADT: Androgen Deprivation Therapy; ARR: Absolute Risk Reduction; NNT: Necessary numbers of patients to treat in order to obtain an additional efficacy unit.
*Because no differences between medians can be obtained, a 40% survival at 4 years is assumed in the group treated with ADT monotherapy. In M0 patients, an 80% is assumed. The same assumption is made for Progression Free Survival: 20% in M1 patients and 70% in M0 patients.

It must be taken into account that treatment with docetaxel could involve a reduction in patients' quality of life; this aspect is a major key element to be considered at the time of deciding on treatment approach. According to the data in the FACT-P Quality of Life questionnaire, collected in the CHAARTED study, docetaxel leads to a higher worsening in quality of life, measured at 3 months since treatment initiation. Even though the measurement was conducted at 12 months, it showed better outcomes than the control arm, and patients treated with docetaxel could even return to their baseline status[11].

Economic area

For the economic analysis, only those costs derived of the price of docetaxel were taken into account, because treatment with docetaxel is also added to standard treatment (hormonal therapy). The associated indirect costs were not considered for the economic evaluation, such as those derived from adverse events occurred, or analytical and/or radiological tests for chemotherapy follow-up. For the calculation of cost per day in those medications with dose adjusted by weight, a standard patient of 70 kg was taken as reference. For those medications with dose adjusted per body surface, the reference was a standard patient with 1.7 m^2. The incremental cost compared to the reference therapy would be €3,196.98.
According to the data from the CHAARTED and STAMPEDE studies and the cost of treatment, the estimated additional cost per year of life gained (LYG) is compatible with a estimated incremental cost effectiveness ratio (ICER) between €2,267.36 and €3,851.78. Therefore, this would be an efficient therapy (See table 3).
According to the National Statistics Institute, the Spanish male population (from 18 to 110-year old) was of 22,813.635 inhabitants by July, 2016.
The incidence of PC in Spain is of 122 cases per 100,000 inhabitants. If we consider that approximately 5% of *de novo* diagnoses are metastatic, the number of patients adequate for receiving docetaxel at national level, according to the CHAARTED criteria, could be estimated in 1,392 patients. Taking into account the incremental cost of €3,196.98 vs. ADT in monotherapy, the impact in Spain would be of €4,449,018.82.

Additional considerations

The comparator is adequate, and the primary endpoint in both studies is the variable with maximum clinical relevance: OS. The difference in OS between both studies could be caused by the proportion of non-metastatic patients included in the STAMPEDE study, who therefore had better disease prognosis. In both studies, there are statistically significant differences in the secondary variables with higher interest, such as PFS or Time until Clinical Progression. This is shown even though patients included would have access to docetaxel subsequently, which indicates the clear benefit of bringing forward the use of the drug to this first line with ADT.
There is doubt regarding patients without metastasis. The CHAARTED study does not include them, unlike the STAMPEDE study, where they represent approximately 39% of the total patients included. However, outcomes are not confirmed in these patients, although it is a fact that there is no significant interaction either.
Regarding the analysis by sub-groups, the CHAARTED study presents consistency in all sub-groups; however, there is a dubious interaction in PS (ECOG). But with a dubious interaction "p", even though it cannot be ruled out, in a pre-specified analysis, with biological plausibility but inconsistency in the outcomes obtained by the STAMPEDE study, evidence does not seem to be enough in order to consider that patients with PS (ECOG)=0 will benefit less than those with PS (ECOG)=1-2.
On the other hand, the STAMPEDE study presents consistency in all subgroups, except in one of the analyses, in patients with recurrent disease in

Table 3. Incremental Cost-Effectiveness

Incremental Cost-Effectiveness (ICE) Continuous Variables							
Reference	Type of outcome	VARIABLE evaluated	Efficacy of ADT + Doc	Efficacy of ADT	Difference in efficacy	Incremental cost*	ICE (CI95%)
CHAARTED	Primary	OS	57.6 months	44.0 months	1.13 years (13.6 months)	€ 3,196.98	2,829.18€/LYG
	Subgroups	OS in patients with high-volume disease	49.2 months	32.2 months	1.41 years (17 months)	€ 3,196.98	2,267.36€/LYG
STAMPEDE	Primary	OS	81 months	71 months	0.83 years (10 months)	€ 3,196.98	3,851.78€/LYG
	Subgroups	OS in metastatic patients	60 months	45 months	1.25 years (15 months)	€ 3,196.98	2,557.58€/LYG

ADT: Androgen Deprivation Therapy; OS: Overall Survival. LYG: year of life gained.
*Indirect associated costs were not taken into account, such as those derived of adverse events occurred or lab and/or radiological tests for chemotherapy follow-up.

the arm treated with ADT + docetaxel + zoledronic acid, with a significant "p" for interaction. Given that CI95% is extremely wide due to the low number of patients, and that in the arm treated with ADT + docetaxel there is consistency between recurrent or non-recurrent disease, we cannot confirm in general that patients with recurrent disease will benefit of the therapy.

It is interesting to note that the score in the Gleason Scale does not show interaction in any of the studies. That is to say, the increase in survival would appear both in patients with a Gleason Score ≥ 8 and in patients with a lower score.

It is also worth highlighting in the CHAARTED study that the 95% Confidence Intervals between subgroups with high or low volume disease are completely overlapping, and we can reach the conclusion that there is no evidence about any different performance. We could say that no interaction was found, and therefore, the value assigned to the low-volume subgroup cannot be other than the overall value of the study, because there is no evidence otherwise[12].

Meta-analysis confirms the overall survival benefit in metastatic patients. In non-metastatic patients, we do not have evidence to suggest that the result is different, since there is no interaction in the STAMPEDE subgroup analysis, and the meta-analysis does not obtain a sufficient sample to affirm or discard the benefit.

Conclusion: Therapeutic Positioning and Conditions for Use

In view of the efficacy and safety results, the proposed positioning is considered Category D-1: It is included in the Pharmacy Formulary with specific recommendations: to advance the use of docetaxel added to androgen deprivation therapy to first-line metastatic hormone-sensitive prostate cancer, regardless of metastatic volume, in those patients who meet the CHAARTED study criteria:

- PC diagnosis by Pathology, with radiological evidence of metastasis, in the defined setting either for high or low volume disease*.
- Patients with ECOG 0, 1 or 2 with an adequate organic function to receive chemotherapy.
- No peripheral neuropathy > grade 1 or history of hypersensitivity to docetaxel.
- No history of heart disease such as myocardial infarction in the last 6 months, active angina, or congestive heart failure.
- Patients previously treated with ADT during ≤ 24 months, with progression 12 months after treatment completion may benefit from docetaxel therapy.
- Patients on treatment with ADT for metastatic disease, who have initiated treatment during the last four months, and without evidence of progression, could also benefit of the addition of docetaxel.

*To deprive patients without high volume of the important survival benefit does not seem compatible with a correct interpretation of the sub-group analysis from the CHAARTED study.

It would be an off-label use, because docetaxel is indicated in metastatic "hormone refractory" PC. Therefore, informed consent will be mandatory, and this must be entered in the clinical record, according to article 13.1 of Royal Decree 1015/2009 of June, 19th, which regulates the availability of drugs in special situations.

Bibliography

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, *et al.* Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2013. Available at: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf
2. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Access February 2017]. Available at: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx
3. Malcolm D, Wendy RP, Matthew R, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, *et al.*: Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2015;33:2143-50
4. Guidelines EAU 2015. [Access [11/09/2016]. Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
5. European Public Assessment Report (EPAR): Taxotere®. [Access November 2016] Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/
6. RD 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín oficial del Estado, núm. 174, Sec.I. pág. 60904. [Access November 2016] Available at: https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(8):737-46.
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, *et al.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1163-77.
9. Claire LV, Sarah B, Larysa HMR, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, *et al.* Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol. 2016;78:243-56.
10. Omlin A, Sartor O, Rothermundt C, Cathomas R, De Bono JS, Shen L, *et al.* Analysis of Side Effect Profile of Alopecia, Nail Changes, Peripheral Neuropathy, and Dysgeusia in Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel and Cabazitaxel. ClinGenitourin Cancer. 2015;13(4):e205-8
11. Patrick-Miller LJ, Chen Y, Carducci MA, Cella D, DiPaola RS, Gartrell BA, *et al.* Quality of life (QOL) analysis from E3805, chemohormonal androgen ablation randomized trial (CHAARTED) in prostate cancer (PrCa). J Clin Oncol. 2016;34(suppl 2S):286.
12. Sun X, Loannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to Use a Subgroup Analysis. Users' Guides to the Medical Literature. JAMA. 2014;311(4):405-411.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en hombres de edad avanzada y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en Europa. Se trata de un importante problema de salud, especialmente en países desarrollados, con mayor proporción de hombres de edad avanzada en la población general. En España, la incidencia y mortalidad estimada de cáncer de próstata según Globocan (año 2012) es de 27.853 nuevos casos al año (122,1 nuevos casos/100.000/año) y 5.481 muertes al año (24 muertes/100.000/año)[2].

La práctica terapéutica actual considera como primera línea la hormonoterapia, con supresión androgénica mediante agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) u orquiectomía, o bien bloqueo androgénico completo (agonista LHRH más antiandrógeno), tanto en el cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo como en el localmente avanzado o metástasico. La terapia combinada con la radioterapia se asoció consistentemente con una mejora específica de la enfermedad y la supervivencia en general, en comparación con el tratamiento de modalidad única en estudios aleatorizados en fase III[3].

Los análogos de la LHRH (leuprorelina, goserelina y triptorelina) actúan reduciendo la cantidad de testosterona producida por los testículos. Al tratamiento con estos medicamentos se le denomina también castración química o castración médica. Para evitar el efecto de la exacerbación cuando éstos se administran por primera vez, la terapia antiandrógenica con flutamida o bicalutamida debe preceder o co-administrarse con el agonista de la LHRH durante al menos 7 días.

Los antagonistas de LHRH, como por ejemplo degarelix, inhiben rápida y directamente la liberación de los andrógenos, a diferencia de los agonistas, sin producir exacerbación. Por lo tanto, no requieren coadministración con un antiandrógeno. Esta terapia solo se utiliza en el caso de pacientes en los que se prevean complicaciones a corto plazo.

La combinación de radioterapia con la braquiterapia, con o sin ADT durante dos o tres años, es otra opción de tratamiento primario para pacientes de alto riesgo o localmente avanzados. No obstante, la duración óptima de la ADT en este entorno aún no está clara. La prostatectomía radical más disección de ganglios linfáticos pélvicos sigue siendo una opción en aquellos pacientes de alto riesgo que puedan beneficiarse de la cirugía y en pacientes con enfermedad localmente avanzada seleccionados, sin fijación a órganos adyacentes.

Si falla la primera línea hormonal, en ocasiones se puede intentar un segundo tratamiento hormonal: si la supresión androgénica pierde eficacia, se puede añadir un antiandrógeno a la terapia, o si lo que fracasa es el bloqueo androgénico completo, se retirará el antiandrógeno.

Si también falla esta segunda maniobra hormonal se dice que la enfermedad progresa hacia una situación conocida como carcinoma de próstata resistente a castración (CPRC). La definición de CPRC[4] incluye niveles de testosterona bajo castración < 50 ng/dL y progresión bioquímica o radiológica:

- Progresión bioquímica: Niveles aumentados de antígeno prostático específico (PSA) en 3 mediciones, distanciadas al menos una semana entre sí, con 2 elevaciones superiores al 50% respecto del nadir y un PSA > 2 ng/mL;
- Progresión radiológica: Aparición o progresión de dos o más lesiones óseas o de tejidos blandos según criterios RECIST 1.1.

Recientemente se han publicado nuevas evidencias sobre el uso de docetaxel, un medicamento cuya patente ha caducado, que parecen mostrar beneficios en el contexto del paciente con cáncer de próstata hormonosensible, y que no son reflejadas en su ficha técnica[5]. Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario metastásico. Por tanto, el uso de docetaxel en esta nueva situación, sería en una indicación fuera de ficha técnica. Éste se acogería a lo establecido en el RD 1015/2009, de uso de medicamentos en situaciones especiales. Requiere el consentimiento informado del paciente y registrar dicho consentimiento en la historia clínica[6].

Al igual que la introducción de docetaxel supuso un antes y un después en el tratamiento del CPRC, la introducción en el paciente hormono sensible debe considerarse como un importante avance terapéutico en el CP. Por ello, desde el grupo GENESIS-SEFH se procedió a realizar un informe de evaluación según la metodología MADRE que analizase la situación actual.

Eficacia

Los estudios que se analizaron para realizar la evaluación fueron: los ensayos clínicos CHAARTED[7] y STAMPEDE[8], ya que son los que aportan datos más maduros y con un mayor número de pacientes, y un metanálisis[9], que incluye pacientes con estadios M0 y M1.

CHAARTED es un ensayo fase III, multicéntrico, abierto, en el que se aleatorizaron 790 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata metastásico a recibir 6 ciclos de docetaxel más ADT o a recibir la ADT únicamente. El objetivo principal de este estudio fue determinar la supervivencia global (SG) y entre los objetivos secundarios se determinaron el tiempo hasta enfermedad resistente a la castración, el tiempo hasta progresión clínica, el tiempo hasta progresión serológica, respuesta del PSA medido a los 6 y 12 meses y la calidad de vida medida mediante el cuestionario FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*).

Se definió enfermedad metastásica de alto volumen si el paciente presentaba metástasis viscerales o ≥ 4 lesiones óseas y una de estas más allá de la columna vertebral o pelvis.

STAMPEDE es un ensayo fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado 2:1:1:1 en el que los pacientes recibieron, respectivamente, ADT (brazo control), ADT + ácido zoledrónico, ADT + docetaxel o ADT + docetaxel + ácido zoledrónico. Se incluyeron 2.962 pacientes recientemente diagnosticados de cáncer de próstata como metastásicos, nódulo positivo (N+) o de alto riesgo-localmente avanzados, estos últimos siempre y cuando tuvieran al menos dos de los siguientes criterios: estadio T3/4, patrón de Gleason 8-10 o niveles de PSA ≥ 40 ng/ml. El objetivo principal del estudio fue determinar la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP). Como objetivos secundarios se determinaron los eventos relacionados con el esqueleto y la calidad de vida medida por el cuestionario EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer, quality life questionnaire*).

Los resultados obtenidos en los ensayos CHAARTED y STAMPEDE se observan en la tabla 1.

También se incluyó en la evaluación un metanálisis en el cual se buscaba ver el efecto de la adición de docetaxel y bifosfonatos a la ADT en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Se incluyeron 7 ensayos clínicos controlados y aleatorizados de pacientes con cáncer de próstata hormono sensible de alto riesgo localizado o metastásico, en los que se comparaba docetaxel mas la terapia de cuidados estándares (hormonoterapia + /-Radioterapia) frente a la terapia estándar, de los cuales 3 eran en pacientes con estadio M1 (STAMPEDE, GETUG-15 y CHAARTED) y 4 en pacientes con estadio M0 (STAMPEDE, GETUG-12, TAX 3501 y RTOG 0521). En total, se incluían 3.206 con estadio M1 y 3.978 en pacientes con estadio M0.

También se presentan los resultados principales del metanálisis en la tabla 2.

Seguridad

Los eventos adversos relacionados con docetaxel son ampliamente conocidos y descritos en la literatura. Los eventos más comunes son: neutropenia, anemia, trombocitopenia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora, neutropenia febril, reacciones gastrointestinales (fatiga, diarrea, náuseas y vómitos), alopecia, reacciones cutáneas. Dentro de los más graves: reacciones de hipersensibilidad grado 4, neutropenia febril y hepatotoxicidad.

En el estudio CHAARTED el porcentaje de eventos grado 3-5 ocurrido en el brazo experimental fue de un 29% frente a un 3% en el brazo control. Los eventos más frecuentes fueron: neutropenia (12%), neutropenia febril (6%), fatiga (4%), leucopenia (5%), linfopenia (2%), reacción alérgica (2%), anemia (1%) y diarrea (1%). En la descripción del protocolo se especifica que los eventos adversos entre los pacientes del grupo control no serán documentados rutinariamente, de ahí que el porcentaje pudiese ser tan bajo.

En el estudio STAMPEDE el porcentaje de eventos grado 3-5 ocurrido en el brazo experimental ADT + docetaxel fue de un 52% frente a un 32% en el brazo control. Los eventos más frecuentes fueron: neutropenia febril (15%), neutropenia (12%), alteraciones endocrinas (10%), alteraciones gastrointestinales incluyendo diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos (8%), alteraciones generales como astenia y fiebre (7%) y alteraciones musculo esqueléticas (6%).

Una muerte en el CHAARTED y ocho en el STAMPEDE (una por sepsis neutropénica en el brazo ADT + docetaxel y siete en el brazo de ADT + docetaxel + ácido zoledrónico, de las cuales 4 fueron por sepsis neutropénica, 1 por neumonía pneumocística, 1 por neumonitis intersticial y 1 por neumonía) pudieron estar relacionadas con docetaxel.

Aproximadamente el 86% en el grupo de intervención del estudio CHAARTED (N = 397) recibieron el tratamiento completo. De este porcentaje, aproximadamente el 74% recibieron los ciclos estipulados sin reducción de dosis alguna. En el estudio STAMPEDE, un 77% en el brazo de ADT + Docetaxel (N = 592) y un 71% en el brazo de ADT + Docetaxel + Zoledrónico (N = 593), completaron la administración de los 6 ciclos.

Las diferencias en resultados de seguridad entre ambos estudios podrían estar debidas a las diferencias en materia de población incluida en cada uno[10]. En ambos estudios, en el protocolo no se emitió recomendación alguna de cómo usar los factores estimulantes de colonias.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con docetaxel podría implicar un detrimento en la calidad de vida de los pacientes, siendo este aspecto una clave importante a tener en cuenta a la hora de decidir la actitud terapéutica. Según datos del cuestionario de calidad de vida FACT-P recogidos en el CHAARTED, docetaxel aporta un mayor empeoramiento de la calidad de vida medida a los 3 meses desde el inicio del tratamiento. Aunque la medición que se realizó a los 12 meses arrojó unos mejores resultados que el brazo control, volviendo incluso los pacientes tratados con docetaxel a su estado basal[11].

Área económica

Para el análisis económico solo se tuvieron en cuenta los costes derivados del precio de docetaxel, ya que a la terapia de referencia (terapia hormonal) se añade también el tratamiento con docetaxel. No se tuvieron en cuenta para la evaluación económica los costes indirectos asociados como podrían ser los derivados de los eventos adversos producidos o los test ana-

Tabla 1. Resultados de los ensayos clínicos CHAARTED y STAMPEDE

Ensayo CHAARTED						
Variable evaluada en el estudio	**ADT + Docetaxel N=397**		**ADT N=393**	**Diferencia Mediana**	**HR (CI 95%)**	**p**
Resultado principal						
Supervivencia global (mediana)	57,6 meses		44,0 meses	13,6 meses	0,61 (0,47-0,80)	<0,001
Resultados secundarios						
Mediana tiempo hasta enfermedad resistente a la castración.	20,2 meses		11,7 meses	8,5 meses	0,61 (0,51-0,72)	<0,001
Mediana tiempo hasta progresión clínica	33,0 meses		19,8 meses	13,2 meses	0,61 (0,50-0,75)	<0,001
Porcentaje de pacientes con descenso de PSA<0,2ng/ml a los 6 meses	32%		19%			<0,001
Porcentaje de pacientes con descenso de PSA<0,2ng/ml a los 12 meses	27,7%		16,8%			<0,001
Variación de la calidad de vida medida a los 3 meses.	-2,7		-1,1			
Resultados por subgrupos						
Supervivencia global en pacientes con enfermedad de alto volumen.	49,2 meses		32,2 meses	17,0 meses	0,60 (0,45-0,81)	<0,001
Supervivencia global en pacientes con enfermedad de bajo volumen.	No alcanzada		No alcanzada	-	0,60 (3,32-1,13)	p=0,11
Ensayo STAMPEDE						
Variable evaluada en el estudio	**Brazo A: ADT N=1184**	**Brazo B: ADT +ZA N=593**	**Brazo C: ADT+DOC N=592**	**Brazo D: ADT+ZA + DOC N=593**	**Diferencia Mediana frente a brazo A**	**HR (CI 95%)**	**p**
Resultados principales							
Supervivencia global (meses).	71	NA	81	76	B: - C: 10 D: 5	B:0,94 (0,79-1,11) C:0,78 (0,66-0,93) D:0,82 (0,69-0,97)	B: 0,45 C: 0,006 D: 0,022
Supervivencia libre de progresión (meses).	20	22	37	36	B: 2 C:17 D: 16	B:0,92 (0,81-1,04) C:0,61 (0,53-0,70) D:0,62 (0,54-0,70)	B: 0,198 C:<0,001 D:<0,001
Supervivencia libre de progresión* (meses).	34,8		44,2	43,1	C:9,4 (CI 95%,6,6-12,3) D: 8,3 (CI 95% 5,5-11,1)	- -	C:<0,001 D:<0,001
Resultados secundarios							
Eventos relacionados con el esqueleto.	328	153	112	108		B:0,89 (0,73-1,07) C:0,60 (0,48-0,74) D:0,55 (0,44-0,69)	B: 0,221 C:<0,001 D:<0,001
Resultados por subgrupos							
Supervivencia global en pacientes metastásicos (meses).	45	46	60	55	B: 1 C:15 D: 10	B:0,93 (0,77-1,11) C:0,76 (0,62-0,92) D:0,79 (0,66-0,96)	B: 0,416 C: 0,005 D: 0,015

ADT: terapia de privación de andrógenos; ZA: ácido zoledrónico; DOC: docetaxel;

*Se utilizó un modelo para calcular la media truncada ajustada a los primeros 84 meses de la supervivencia libre de progresión, ya que se observó una importante evidencia de falta de proporcionalidad a lo largo de la curva con el uso del hazard ratio.

Tabla 2. Resultados del metaanálisis

Variable evaluada en el metaanálisis*	ADT + Docetaxel	ADT	RAR (IC 95%)	p	NNT (CI 95%)
Resultado principal					
% de riesgo absoluto de muerte a los 4 años en pacientes M1	50,62%	60%	9,38% (5,06% a 13,63%)	<0,05	11 (8 a 19)
% de riesgo absoluto de muerte a los 4 años en pacientes M0	17,65%	20%	2,35% (-1,59% a 5,73%)	0,218	No procede
Resultados secundarios					
% de riesgo absoluto de progresión o muerte a los 4 años en pacientes M1	64,3%	80%	15,7% (12,41% a 19,32%)	<0,05	6 (5 a 8)
% de riesgo absoluto de progresión o muerte a los 4 años en pacientes M0	22,09%	30%	7,91% (4,91% a 10,45%)	<0,05	13 (10 a 20)

ADT: terapia de privación de andrógenos; RAR: reducción absoluta del riesgo; NNT: Número necesario de pacientes a tratar para obtener una unidad adicional de eficacia. *Ya que no se pueden obtener las diferencias de medianas, se asume una supervivencia a los 4 años del 40% en el grupo de ADT en monoterapia. En pacientes M0 se asume un 80%. También se realiza la misma presunción en la supervivencia libre de progresión, 20% en pacientes M1 y 70% en M0.

líticos y/o radiológicos para el seguimiento del tratamiento quimioterápico. Para el cálculo del coste día en los medicamentos que se dosifican por Kg de peso, se toma como referencia un paciente estándar de 70 kg. Para los que se dosifican por superficie corporal, se toma como referencia un paciente estándar de 1,7 m^2. El coste incremental respecto a la terapia de referencia sería de 3.196,98€.

Según los datos del estudio CHAARTED y STAMPEDE y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado, el coste adicional estimado es compatible con un CEI entre 2.267,36 € y 3.851,78 €. Se trataría, por tanto, de una terapia eficiente. Ver tabla 3.

Según el Instituto Nacional de Estadística, a Julio del 2016 la población masculina española (18-110 años) se cifra en 22.813.635 habitantes.

La incidencia de cáncer de próstata en España es de 122 casos por cada 100.000 habitantes. Si consideramos que aproximadamente el 5% de los diagnósticos de novo debutan como metastásicos. A nivel nacional, el número de pacientes candidatos a recibir docetaxel según criterios CHAARTED se podría estimar en 1.392 pacientes. Teniendo en cuenta el coste incremental de 3.196,98 € frente a la ADT en monoterapia, el impacto en España sería de 4.449.018,82 €.

Consideraciones adicionales

El comparador es el adecuado y el objetivo principal en ambos estudios es la variable de máxima relevancia clínica (supervivencia global). La diferencia de SG entre ambos estudios podría ser debida al porcentaje de pacientes no metastásicos incluidos en el estudio STAMPEDE y por tanto con mejor pronóstico de la enfermedad.

En ambos ensayos se observan diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias de mayor interés como la supervivencia libre de progresión o el tiempo hasta progresión clínica. Esto se muestra pese a que los pacientes incluidos tendrían posteriormente acceso a docetaxel, lo que indica un claro beneficio de adelantar el uso del fármaco a esta primera línea con ADT.

Existe duda en los pacientes sin metástasis. El estudio CHAARTED no los incluye. El estudio STAMPEDE sí, aproximadamente representan el 39% del total de los pacientes incluidos, pero los resultados no se confirman en estos pacientes, si bien es cierto que tampoco se presenta interacción significativa.

Atendiendo al análisis por subgrupos, el estudio CHAARTED, aunque presenta consistencia en todos los subgrupos, muestra interacción dudosa en el PS (ECOG). Pero con una p de interacción dudosa, aunque no desechable, en un análisis que fue pre especificado, con plausibilidad biológica, pero con inconsistencia con los resultados obtenidos en el estudio STAMPEDE, no parece que la evidencia sea suficiente para considerar que los pacientes con PS (ECOG)=0 se beneficien menos que aquellos con PS (ECOG)= 1-2.

Por otro lado, el estudio STAMPEDE presenta consistencia en todos los subgrupos, excepto en uno de los análisis, en pacientes con enfermedad recurrente en el brazo de ADT + Docetaxel + zoledrónico, con una p significativa para interacción. Dado que el IC95% es extremadamente amplio por el bajo número de pacientes y que en el brazo de ADT + Docetaxel si existe consistencia entre enfermedad recurrente o no, en general no podemos asegurar que los pacientes con enfermedad recurrente vayan a beneficiarse de la terapia.

Es interesante consignar que la calificación de la escala Gleason no presenta interacción en ninguno de los estudios. Es decir, el aumento de supervivencia se daría tanto en pacientes con Gleason 8 o superior, como en los que tienen una puntuación inferior.

También cabe destacar en el CHAARTED que los IC95% entre los subgrupos con enfermedad de alto o bajo volumen se solapan totalmente entre sí

Tabla 3. Coste eficacia incremental

Coste Eficacia Incremental (CEI)Variables continuas							
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Eficacia de ADT + Doc	Eficacia de ADT	Diferencia de eficacia	Coste incremental*	CEI (IC95%)
CHAARTED	Principal	SG	57,6 meses	44,0 meses	1,13 años (13,6 meses)	3.196,98 €	2.829,18€/ AVG
	Subgrupos	SG en pacientes con enfermedad de alto volumen	49,2 meses	32,2 meses	1,41 años (17 meses)	3.196,98 €	2.267,36€/ AVG
STAMPEDE	Principal	SG	81 meses	71 meses	0,83 años (10 meses)	3.196,98 €	3.851,78€/ AVG
	Subgrupos	SG en pacientes metastásicos	60 meses	45 meses	1,25 años (15 meses)	3.196,98 €	2.557,58€/ AVG

ADT: terapia de privación de andrógenos; SG: supervivencia global. *No se tuvieron en cuenta los costes indirectos asociados como podrían ser los derivados de los eventos adversos producidos o los test analíticos y/o radiológicos para el seguimiento del tratamiento quimioterápico.

y podríamos concluir que no existe indicio de que se comporten de forma diferente. Diríamos, por tanto, que no se encontró interacción. Al no existir interacción, el valor asignado al subgrupo de bajo volumen no debe ser otro que el del global del estudio, pues no hay evidencia de otra cosa[12].
El metanálisis confirma el beneficio en supervivencia global en pacientes metastásicos. En pacientes no metastásicos, no disponemos de evidencia que nos permita suponer que el resultado es distinto, ya que no existe interacción en el análisis por subgrupos del STAMPEDE, y el metanálisis no consigue una muestra suficiente para afirmar o descartar el beneficio.

Conclusión-Posicionamiento terapéutico y condiciones de uso

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad, el posicionamiento propuesto es considerarlo categoría D-1. Se incluye en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas: Adelantar el uso de docetaxel añadido a la terapia de privación de andrógenos a la primera línea del cáncer de próstata metastásico hormono sensible, independientemente del volumen metastásico, en aquellos pacientes que cumplan los criterios del estudio CHAARTED:

- Diagnóstico de anatomía patológica de cáncer de próstata con evidencia radiológica de metástasis, ya sea en el contexto definido como enfermedad de alto o de bajo volumen*.
- Pacientes con ECOG 0, 1 o 2 con función orgánica adecuada para recibir quimioterapia.
- Que no presenten neuropatía periférica > grado 1 ni historia de hipersensibilidad a docetaxel.
- Sin antecedentes de enfermedades cardíacas tales como infarto de miocardio en los últimos 6 meses, angina activa o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Los pacientes con tratamiento previo con ADT cuya duración fue de 24 meses o menos y la progresión hubiese ocurrido tras 12 meses desde su finalización, podrían beneficiarse del tratamiento con docetaxel.
- Los pacientes en tratamiento con ADT para enfermedad metastásica que hayan comenzado el tratamiento en los últimos cuatro meses y sin evidencia de progresión, también podrían beneficiarse de la adición de docetaxel.

*Privar del importante beneficio en supervivencia a pacientes sin alto volumen no parece compatible con una interpretación correcta del análisis de subgrupos del estudio CHAARTED.
Se trataría de un uso fuera de ficha técnica, ya que docetaxel está indicado en cáncer de próstata metastásico "refractario a hormonas". En consecuencia, es preceptivo el consentimiento informado y el registro de esta circunstancia en la historia clínica, tal y como se recoge en el art. 13.1 del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Bibliografía

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, *et al.* Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2013. Available at: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf
2. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Access February 2017]. Available at: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx
3. Malcolm D, Wendy RP, Matthew R, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, *et al.*: Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2015;33:2143-50
4. Guidelines EAU 2015. [Access [11/09/2016]. Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
5. European Public Assessment Report (EPAR): Taxotere®. [Access November 2016] Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/
6. RD 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín oficial del Estado, núm. 174, Sec.I. pág. 60904. [Access November 2016] Available at: https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(8):737-46.
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, *et al.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1163-77.
9. Claire LV, Sarah B, Larysa HMR, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, *et al.* Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol. 2016;78:243-56.
10. Omlin A, Sartor O, Rothermundt C, Cathomas R, De Bono JS, Shen L, *et al.* Analysis of Side Effect Profile of Alopecia, Nail Changes, Peripheral Neuropathy, and Dysgeusia in Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel and Cabazitaxel. ClinGenitourin Cancer. 2015;13(4):e205-8
11. Patrick-Miller LJ, Chen Y, Carducci MA, Cella D, DiPaola RS, Gartrell BA, *et al.* Quality of life (QOL) analysis from E3805, chemohormonal androgen ablation randomized trial (CHAARTED) in prostate cancer (PrCa). J Clin Oncol. 2016;34(suppl 2S):286.
12. Sun X, Loannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to Use a Subgroup Analysis. Users' Guides to the Medical Literature. JAMA. 2014;311(4):405-411.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo/How to cite this article:
De Agustín Sierra L, Corregidor Luna L, Legaria Gaztambide E, Salcedo Mingoarranz AL, Santos Mena B, García Díaz B. Reacción paradójica psoriaforme por infliximab. Farm Hosp. 2017;41(4):559-560.

CASOS CLÍNICOS

Reacción paradójica psoriaforme por infliximab

Psoriasiform paradojic reaction associated with infliximab infusion

Lorena De Agustín Sierra[1], Laura Corregidor Luna[2], Esther Legaria Gaztambide[3], Ángel Luis Salcedo Mingoarranz[2], Beatriz Santos Mena[4], Benito García Díaz[5]

[1]Residente 1er año Farmacia Hospitalaria. [2]Residente 2º año Farmacia Hospitalaria. [3]Residente 3º año Farmacia Hospitalaria. [4]F.E.A. Farmacia. [5]Jefe Servicio Farmacia. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. Madrid. España.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
lorena.deagustinsierra@gmail.com
(Lorena De Agustin Sierra)

Recibido el 16 de enero de 2017;
aceptado el 17 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10755

Introducción

La reacción paradójica psoriaforme es una reacción adversa caracterizada por la presencia de afectaciones patológicas de la piel y de la misma naturaleza morfológica que la psoriasis, con placas bien delimitadas eritematosas y descamativas[1]. Este tipo de lesiones se han descrito más frecuentemente en pacientes que recibieron tratamiento con fármacos anti-TNFα (anti-factor de necrosis tumoral alfa) (infliximab, etarnecept, adalimubab) y para diferentes indicaciones: artritis reumatoide, espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y artritis psoriásica.

Esta reacción adversa se encuentra descrita dentro del conjunto de trastornos de la piel y tejido subcutáneo, indicando que puede originar una nueva aparición o un empeoramiento de la psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmo-plantar)[2]. Este tipo de reacciones constituyen el segundo efecto secundario dermatológico grave más frecuente después de las infecciones, originándose tanto casos de inducción *de novo* de la psoriasis, como de exacerbación de la psoriasis en pacientes ya tratados, con o sin cambios morfológicos, siendo la inducción más frecuente y descrita, mientras que del empeoramiento se reporta escasa información al respecto[3]. No obstante, esta reacción también se ha descrito en la literatura médica con fármacos anti-psoriásicos distintos al anti- TNFα como efalizumab, abatacept, ciclosporina, glucocorticoides, antralina o fototerapia. Con el objetivo de realizar una revisión breve de este efecto se presenta un caso de una reacción paradójica tras una segunda infusión de infliximab en un paciente con espondiloartropatía psoriásica.

Descripción del caso

Mujer de 65 años, de etnia caucásica, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus, diverticulosis, hemorragia digestiva alta, hernia de hiato y poliartrosis. Recibe tratamiento con enalapril (10 mg/día v.o), atorvastatina (20 mg/día v.o), metformina (850 mg/día v.o), ácido fólico (5 mg/día v.o), bilastina (20 mg/día v.o), calcifediol (0,266 mg/15 días v.o), metamizol (575 mg/día v.o), metotrexato (15 mg/ 7 días v.o), paracetamol (1.000 mg/ día v.o) y salazopirina (500 mg/ día v.o).

En mayo de 2013 ingresa en el Servicio de Urgencias debido a la presencia de dolores articulares, aun en reposo, y la presencia de sinovitis y derrame articular. En base a los resultados obtenidos del análisis del líquido sinovial (leucocitos = 13.500 de predominio porlimorfonuclear, sin cristales) y los niveles en sangre de PCR (23 mg/L) se diagnostica espondiloartropatía psoriásica. Se incrementa la dosis de metotrexato a 25 mg/7 días v.o. A pesar de ello, la paciente necesitó infiltraciones articulares, corticoides orales, salazopirina (2.000 mg/día v.o) y leflunomida (10 mg/día v.o) con el objetivo de disminuir la respuesta autoinmune.

Sin embargo, a pesar del incremento de la dosis y de los nuevos tratamiento se confirma una falta de control de la actividad de la enfermedad, con afectación psoriásica palmoplantar, por lo que a los 2 años del diagnóstico se decide el inicio de infliximab (Remsima®).

Previamente al comienzo de las perfusiones de infliximab, se realiza la prueba de Mantoux, con resultado positivo (15 mm), lo que lleva a comenzar el tratamiento quimioprofiláctico con isoniazida + piridoxina (300/50 mg/ día) durante 9 meses.

Posteriormente se inicia tratamiento con infliximab a dosis de 341,5 mg/15 días (2 dosis) para continuar con 341,5 mg/mes, sin embargo, tras las segunda infusión desarrolla lesiones papulovesiculosas exudativas, de pequeño tamaño y aspecto eczematoso en flancos y submamarios, además de pústulas agrupadas en palmas. Además, se evidencia la presencia de púrpura simple en ambas zonas pretibiales. Se realiza biopsia lesional en cuyo exámen anatomopatológico destaca la presencia de infiltrado linfocitario con áreas de espongiosis, sugestiva de toxicodermia. Se diagnostica como episodio de reacción paradójica psoriaforme con cambio de la morfología previa. A pesar de ello, se decide continuar con el tratamiento de infliximab y la

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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

administración de corticoides por vía tópica, valorando estrechamente la evolución de la paciente. Sin embargo, tras la revisión mensual se decidió la suspensión del tratamiento por la no remisión de las lesiones, siendo aún más exacerbadas si cabe.

Discusión

El uso de terapias biológicas en general está aumentando en el tratamiento no solo de la psoriasis, sino de otras enfermedades inflamatorias crónicas, y en la actualidad, los más utilizados son aquellos fármacos que bloquean el TNFα, a pesar de que cada vez están surgiendo nuevas dianas moleculares. En relación con la aparición de reacciones adversas que originan, es bien conocido el incremento en la incidencia de infecciones, reactivación de la tuberculosis, enfermedades desmielinizantes, así como los efectos secundarios cutáneos que se ha puesto de manifiesto que son más prevalentes de lo estimado. Entre ellos se han descrito reacciones en el punto de infusión, urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema y alopecia, pero también inicio o exacerbaciones de psoriasis o reacciones psoriasiformes, resultando por lo tanto como "reacción paradójica", puesto que estos fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la psoriasis[5].
En una cohorte de 207 pacientes con AR, espondiloartropatía y enfermedad inflamatoria intestinal tratados con anti-TNF presentaron tres tipos de morfologías de las lesiones cutáneas, cada una con diferente frecuencia: psoriasis pustulosa (56%), psoriasis en placa (50%) y psoriasis guttata (12%) (lesiones en gotas de forma predominante en áreas no previamente afectadas por la psoriasis, mientras que las placas originales se mantienen en remisión), aunque pueden existir otras presentaciones cutáneas menos frecuentes como la eritrodermia[3,6].
Las lesiones pustulares se caracterizan por el desarrollo de pequeñas ampollas, de contenido estéril, localizadas en palmas y plantas, con sensación de quemazón y picor, que se asocian a eritema e hiperqueratosis, la cual estaba presente en la paciente.
Asimismo, se calcula que el 15% de los pacientes presentan más de un tipo de lesiones cutáneas, sin haberse hallado correlación estadística entre el tipo de lesión cutánea y la enfermedad de base[6].
Aunque su fisiopatología no se conoce exactamente, se han postulado diversas hipótesis para el desarrollo de la psoriasis paradójica. Una de las más ampliamente aceptadas proviene de la relación entre TNFα e IFNα (interferón alfa), factor este último que juega un papel importante en la inducción de lesiones psoriásicas a través de su síntesis por parte de las células dendríticas plasmocitoides dérmicas. El TNFα regula la producción del IFNα y su neutralización produce una sobreexpresión del IFNα. Apoyando esta hipótesis se ha demostrado un incremento de la expresión del IFNα en las lesiones cutáneas en pacientes con artritis juvenil y por exacerbación de la psoriasis cutánea tras la aplicación tópica de una crema de imiquimod (inductor del IFNα[7]).
Por otra parte, los inhibidores del TNFα también han puesto de manifiesto un incremento en la expresión del receptor CXCR3 de citoquinas en los linfocitos T circulantes, que está implicado en los mecanismos de regulación de la migración y acumulación de los linfocitos T en las células de las articulaciones inflamadas, provocando un incremento en la migración de estos y una mayor sensibilidad a la citotoxicidad[7,8].
En la mayoría de los casos, esta reacción aparece desde la segunda semana, coincidiendo con la segunda infusión, hasta un periodo aproximado de 3 años tras la infusión a consecuencia del periodo de latencia[4].
Se ha descrito también el desarrollo de vasculitis asociada a este tratamiento (incidencia 0,02-3,9 %), principalmente leucocitoclástica y, menos frecuentemente, necrotizante. Un 87% de los pacientes con vasculitis tienen afectación cutánea con púrpura palpable, máculas o pápulas eritematosas, úlceras, nódulos o vasculitis digital.
Aunque el manejo de estos pacientes no ha sido bien establecido, es conveniente para la confirmación diagnóstica la toma de biopsias, ya que no todas las reacciones calificadas como psoriaformes son verdaderas psoriasis, por ello la correlación del análisis de la toxicodermia es crucial para realizar el diagnóstico en este tipo de reacción, además de la presencia de eosinófilos[3,9].
En los pacientes con un cambio de la morfología de la psoriasis, como en la mayoría de los casos no es grave, la opción inicial más utilizada es el mantenimiento del mismo fármaco con la misma dosis y prescribir un tratamiento tópico, a no ser que las lesiones se agraven, en cuyo caso se recomienda el uso de otro biológico a poder ser con diferente mecanismo de acción, siendo la última opción la suspensión del tratamiento[5] (Tabla 1).
Esta reacción fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses ni de relación económica.

Tabla 1

Secuencia del tratamiento
Añadir tratamientos tópicos (corticoides de alta potencia, análogos de vitamina D o combinaciones de ambos).
Sustituir el fármaco implicado (preferiblemente por otro con distinto mecanismo de acción).
Terapia combinada con otro tratamiento sistémico: casos leves-moderados (fototerapia y/o acitretina) y casos graves (ciclosporina o metotrexato).
Suspensión del tratamiento biológico.

Bibliografía

1. Castro, E. biológicos y reacciones cutáneas. Eiga. 2011;6:21-9.
2. Aemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos). Ficha técnica de infliximab [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 06/10/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu
3. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriaformes paradógicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. Ac Dermosifiliogr. 2014;105(8):752-61.
4. Mourao AF, Rustin M, Isenberg D. Exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: Description of 3 cases and review of the literatura. Clin Exp Rheumatol. 2010;28:408-10.
5. Moustou A, Matekovits A, Dessinioti C,Cutaneous side effects of antietumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review. J Am Acad Dermatol. 2009;61:233-40.
6. Collamer A, Battafarano D. Psoriatic skin lesions induced by tumot necrosis factor antagonist therapy: clinical features and posible inmunopathogenesis. Semin Arthritits Rheum. 2010;40:233-40.
7. De Gannes G, Ghoreishi M, Pope J. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNFα inhibitors in patients with rheumatologic conditions. Arch Dermatol. 2007;143:223-31.
8. Aeberli D, Seitz M, Juni P. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. Rheumatol. 2005;44:172-5.
9. Laga A, Vleugels R, Qereshi A. Histopathologic spectrum os psoriasiform skin reactions associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy. Arn J Dermatopathol. 2010;32:568-73.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo/How to cite this article:
Bartolomé-García E, Sanz-Márquez S, Pérez-Encinas M. Linagliptin-induced liver toxicity. Farm Hosp. 2017;41(4):561-562.

CASOS CLÍNICOS

Hepatitis tóxica por linagliptina

Linagliptin-induced liver toxicity

Emma Bartolomé-García, Sira Sanz-Márquez, Montserrat Pérez-Encinas

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. España.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
emmabgv@gmail.com
(Emma Bartolomé García)

Recibido el 25 de enero de 2017;
aceptado el 20 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10763

Introducción

Linagliptina es un antidiabético oral inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) indicado en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ya sea en monoterapia, asociada a metformina, metformina y sulfonilurea o insulina. En general es un fármaco bien tolerado; no obstante, entre las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se encuentran nasofaringitis, hiperlipidemia, tos e hipertrigliceridemia[1]. Sin embargo, no se recogen en la ficha técnica eventos hepáticos[2].

A continuación se describe el caso de un paciente con DM2 en tratamiento con linagliptina y metformina que ingresa por colestasis con biopsia hepática sugestiva de hepatopatía de origen medicamentoso, en probable relación con una hepatitis tóxica por linagliptina.

Descripción del caso

Varón de 79 años con DM2 en tratamiento con linagliptina (inicio en mayo de 2015) y metformina. Como antecedentes personales destacan hipertensión arterial, hipercolesterolemia, insuficiencia renal crónica estadio 3b, fibrilación auricular, anemia ferropénica, adenomas tubulares intestinales e hiperplasia benigna de próstata. Resto de tratamiento habitual: doxazosina, simvastatina, torasemida, enalapril/lercanidipino, omeprazol, hierro sulfato, dutasterida/tamsulosina y acenocumarol.

El paciente es derivado a urgencias el 30 de septiembre de 2015 desde consultas externas al objetivarse hipertransaminemia y aumento de la fosfatasa alcalina (FA), presentando astenia, coluria, prurito y leve ictericia. En urgencias se confirman los valores elevados de transaminasas [GPT 244 U/L (0-41 U/L), GOT 191 U/L (0-37 U/L)] y [FA 1000 U/L (40-129 U/L)], observándose un ligero aumento de bilirrubina total [1,5 mg/dL (0,2-1,0 mg/dL)]. El paciente ingresa con juicio clínico de colestasis con leve elevación de bilirrubina, suspendiéndose metformina y linagliptina. Se realiza un estudio analítico con autoinmunidad y serologías de virus de hepatitis B, hepatitis C y VIH que resultan negativos, una colangiorresonancia y una duodenoscopia sin hallazgos significativos y se solicita una biopsia hepática. Desde la suspensión de linagliptina se observa un descenso de la FA, transaminasas (Figura 1) y bilirrubina total. Tras 17 días de ingreso el paciente es dado de alta reintroduciéndose metformina y linagliptina.

El paciente reingresa a los cuatro días por vómitos, intolerancia oral y prurito con una FA de 1421 U/L y bilirrubina total de 2,8 mg/dl. El diagnóstico anatomopatológico de la biopsia hepática, hepatopatía de patrón citolítico y colestásico, orienta hacia una hepatopatía de origen medicamentoso (posiblemente por antidiabéticos orales). No obstante, se aconseja descartar un componente de obstrucción de la vía biliar extrahepática, lo cual se descarta mediante ecografía abdominal en la que no se identifican alteraciones de la vía biliar. Ante estos hallazgos se suspende definitivamente la metformina por estar contraindicada en la insuficiencia renal avanzada y la linagliptina por sospecha de hepatitis tóxica medicamentosa, iniciándose insulina glargina. Tras la retirada de la linagliptina se observa una importante mejoría clínica, normalizándose la bilirrubina, la FA y las transaminasas. Se alcanzan niveles aproximadamente normales de FA y transaminasas en un mes y medio tras la suspensión (Figura 1).

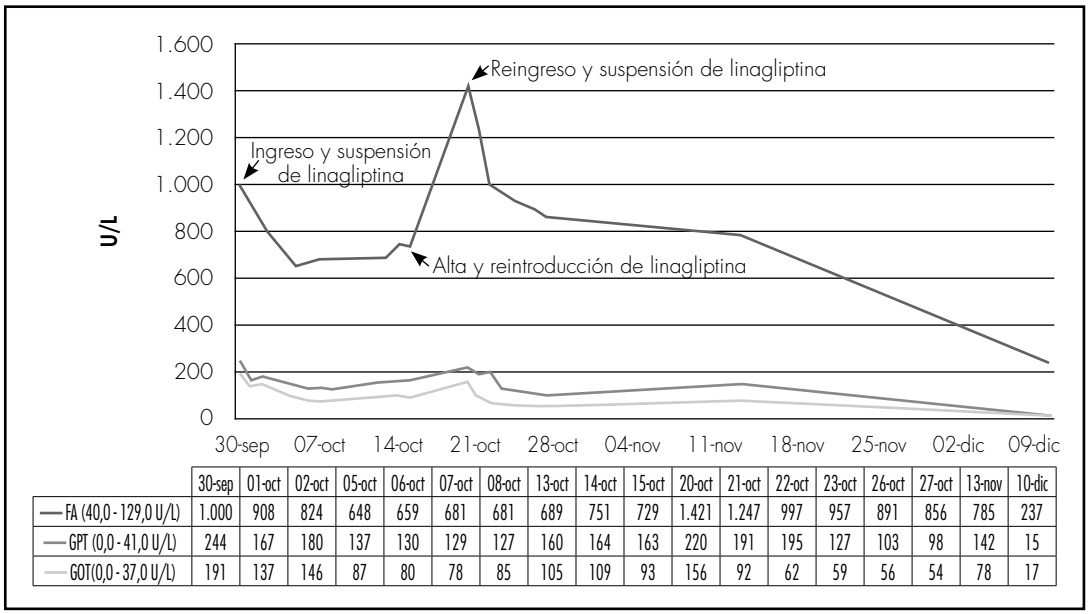
Discusión

Si bien es cierto que en un análisis conjunto de los cuatros ensayos clínicos pivotales de linagliptina, entre las reacciones adversas de especial interés figuran eventos hepáticos (1,0% linagliptina *vs.* 1,2% placebo)[3], el daño hepático por linagliptina no está descrito en la ficha técnica y son casi inexistentes los casos encontrados en la literatura. Solo un único caso de probable toxicidad hepática por linagliptina ha sido publicado en 2014[4,5].

El mecanismo por el que la linagliptina pueda ocasionar daño hepático no es conocido, aunque es sabido que se excreta principalmente vía enterohepática y es metabolizada por el citocromo p450 (CYP3A4)[3], habiéndose reportado que para fármacos con un metabolismo hepático significativo el riesgo de reacciones adversas a nivel hepático es mayor[6].

En el caso presentado, aplicando el algoritmo de imputabilidad de una reacción adversa a un medicamento del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)[7], la reacción adversa queda clasificada como "definida". Por otro lado, con la escala CIOMS/RUCAM[8], más específica de sospecha

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.



	30-sep	01-oct	02-oct	05-oct	06-oct	07-oct	08-oct	13-oct	14-oct	15-oct	20-oct	21-oct	22-oct	23-oct	26-oct	27-oct	13-nov	10-dic
FA (40,0 - 129,0 U/L)	1.000	908	824	648	659	681	681	689	751	729	1.421	1.247	997	957	891	856	785	237
GPT (0,0 - 41,0 U/L)	244	167	180	137	130	129	127	160	164	163	220	191	195	127	103	98	142	15
GOT(0,0 - 37,0 U/L)	191	137	146	87	80	78	85	105	109	93	156	92	62	59	56	54	78	17

Figura 1. *Evolución de los niveles de fosfatasa alcalina (FA) y transaminasas (GPT y GOT).*

de hepatotoxicidad inducida por fármacos, la sospecha de daño hepático por linagliptina queda clasificada como "probable".

Esta reacción adversa ha sido notificada al SEFV. Según dato cedido por el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, a fecha de 11 de julio de 2016 se recogen en FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) otras cinco notificaciones espontáneas en las que la linagliptina es uno de los medicamentos sospechosos de producir una reacción adversa hepática grave. Tras consultar la base europea de farmacovigilancia EudraVigilance, figura un único caso notificado de hepatitis tóxica por linagliptina[9].

Busqueda con SMQ "Trastornos hepáticos relacionados con fármacos solo reacciones graves" (Version MedDra 19.0).

Teniendo en cuenta la existencia de una reexposición positiva a la linagliptina, con reingreso hospitalario, parece razonable descartar los otros fármacos como sospechosos de la hepatitis tóxica, a pesar de que la simvastatina se ha asociado con más de 100 casos de daño hepático[10].

A pesar de que los trastornos hepatobiliares parecen no ser frecuentes con la linagliptina, a la vista de la posibilidad de hepatitis tóxica por la misma podría resultar conveniente monitorizar la función hepática en determinados pacientes.

Bibliografía

1. Neumiller J.J. Pharmacology, efficacy and safety of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother. 2012;46(3):358-67.
2. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica Trajenta® [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 18/09/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Trajenta. European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. Procedure No. EMEA/H/C/002110/0000 [citado 18/09/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu
4. Kutoh E. Probable linagliptin-induced liver toxicity: a case report. Diabetes Metab. 2014;40(1):82-4.
5. U.S. National Library of Medicine. LiverTox [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Institutes of Health; [citado 18/09/2016]. Disponible en http://livertox.nlm.nih.gov/Linagliptin.htm
6. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. Hepatology. 2010;51(2):615-20.
7. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. Med Clin. 2016;147(10):461-64.
8. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I.A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 1993;46(11):1323-30.
9. European Medicines Agency. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance [Base de datos en Internet]. [citado 18-09-2016]. Disponible en http://www.adrreports.eu/es/search.html#
10. Björnsson E.S. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. Int J Mol Sci. 2016;17(2):224.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo/How to cite this article:
Briegas Morera D, Martín Clavo S, Estepa Alonso MJ, Rangel Mayoral JF. Asistolia tras la administración de regadenosón en un estudio de imagen de perfusión miocárdica. Farm Hosp. 2017;41(4):563-564.

CASOS CLÍNICOS

Asistolia tras la administración de regadenosón en un estudio de imagen de perfusión miocárdica

Asystole after regadenoson administration to perform a myocardial perfusion imaging test

Daniel Briegas Morera, Susana Martín Clavo, María José Estepa Alonso, Juan Francisco Rangel Mayoral

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz. España.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
danielbriegas@outlook.com
(Daniel Briegas Morera)

Recibido el 28 de enero de 2017;
aceptado el 30 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10764

Introducción

Los estudios de imagen de perfusión miocárdica (MPI) permiten evaluar el flujo sanguíneo cardiaco en reposo y bajo estrés dinámico o farmacológico[1]. Requieren la administración de un radiofármaco (tecnecio-99 metaestable o talio-201), que actúa como trazador de perfusión al ser captado por el cardiomiocito proporcionalmente al flujo sanguíneo de cada región. Las regiones con vasos estenosados u ocluidos no ven incrementado su flujo durante el estrés, y por ello su captación es deficiente. Las imágenes se obtienen utilizando técnicas como la tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT).

Los vasodilatadores coronarios permiten inducir farmacológicamente el estrés cuando el paciente es incapaz de realizar ejercicio intenso[1]. Su acción se relaciona con los receptores de adenosina, con efecto relevante sobre el flujo coronario (receptores A_{2A}), la frecuencia cardíaca y la reactividad de las vías aéreas. Aunque su vida media es de cinco minutos, la adenosina puede emplearse en MPI. El dipiridamol surte un efecto similar al inhibir la recaptación celular de adenosina.

El regadenosón es un agonista selectivo de los receptores A_{2A} que incrementa el flujo coronario de forma rápida y breve[1,2]. Se administra en un bolo de 400 µg a lo largo de 10 segundos, previo al radiofármaco. Su eficacia y seguridad es comparable a la de las anteriores opciones terapéuticas[3]. Los efectos adversos observados en su desarrollo clínico han sido mayormente leves y transitorios, mostrando menor reactividad bronquial. Durante la postcomercialización se han notificado incidentes graves relacionados con isquemia miocárdica (paro cardíaco, arritmias, infarto agudo de miocardio) y que ocasionalmente han sido fatales[4].

Detallamos el caso de un paciente que experimenta asistolia prolongada tras la administración de regadenosón durante una MPI.

Descripción del caso

Varón de 66 años, obeso, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de cardiopatía isquémica con lesión de varias ramas coronarias y oclusión de la coronaria derecha. Intervenido de doble bypass hace 20 años. Fue diagnosticado de angina de esfuerzo grado III, para cuyo estudio se solicitó la realización de un SPECT. Se encontraba en tratamiento habitual con atenolol (50 mg cada 12 horas), ácido acetilsalicílico (100 mg día), clopidogrel (75 mg día), rosuvastatina (10 mg día), omeprazol (20 mg día) y nitroglicerina transdérmica (10 mg día), que no se interrumpieron para la prueba.

Al no estar disponible dipiridamol para su adquisición, se empleó en su lugar regadenosón a dosis estándar como vasodilatador coronario (400 mcg). De forma casi inmediata (tras 26 segundos), el paciente entró en asistolia (Figura 1), revertida a los 24 segundos mediante golpe esternal y administración intravenosa de un bolo de teofilina. Los electrocardiogramas realizados posteriormente en la sala de parada no mostraron alteraciones significativas, y no se percibieron signos de alteración isquémica. Analíticamente, los principales marcadores cardiacos no se incrementaron significativamente: la creatina-cinasa (CKMB) se elevó ligeramente (6,1 ng/mL, rango 0-5 ng/mL), pero en proporción fisiológica respecto a la CK total (CKMB/CKT 2,77%, rango 0-4%). Apenas se detectó troponina I (TnI 0,01 ng/mL).

En horas sucesivas, el paciente mantuvo un ritmo sinusal mecánicamente efectivo. Tras 12 horas en observación, continuó hemodinámicamente estable, sin síntomas clínicos ni cardiológicos, por lo que recibió el alta a domicilio. El cardiólogo reajustó su tratamiento, añadiendo ranolazina (375 mg cada 12 horas) como antianginoso de segunda línea.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

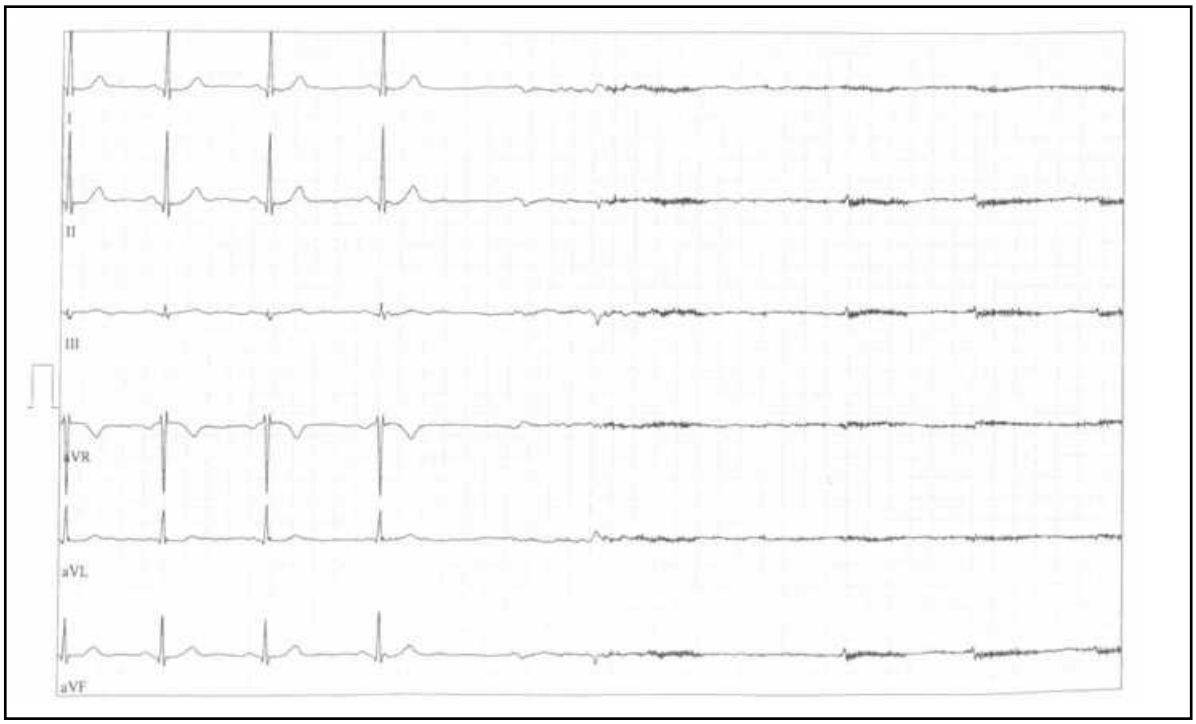


Figura 1.

Discusión

Aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna se determina que la relación causa-efecto entre el regadenosón y el fenómeno adverso es probable. Se han descartado otros posibles motivos, como interacciones farmacológicas o errores de medicación. La reacción adversa fue notificada al Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV). Según datos del Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura, se trata de la primera reacción adversa frente al regadenosón notificada en España desde su comercialización en junio de 2013. En Europa, EUDRA-Vigilance ha recogido 74 notificaciones sobre el regadenosón, 15 por asistolia postadministración. Para la adenosina, comercializada desde 1986 en España, no se han notificado casos semejantes en nuestro país, aunque sí 45 en Europa. Para el dipiridamol, disponible desde 1998, solo se ha registrado un caso en España (30 en Europa).

Desde su salida al mercado estadounidense en 2008 se han publicado casos similares, algunos mortales, de pacientes cardiológicamente estables que experimentan, tras pocos segundos de recibir regadenosón, fenómenos como disminución del ritmo cardíaco y la presión arterial, bloqueo aurículo-ventricular severo y asistolia subsecuente[5,6]. En 2013, la FDA publicó por todo ello una alerta[4], que extendió a la adenosina, donde relacionaba estas reacciones con el robo de flujo sanguíneo de los vasos sanos respecto a los dañados al inducir estrés farmacológico. El mecanismo teórico por el que esto ocurre se basa en una respuesta vasovagal acentuada, semejante al reflejo de Bezold-Jarisch, debida a la activación de los receptores A_{2A} hipotalámicos[5].

En conclusión, el uso de vasodilatadores coronarios en los estudios de perfusión miocárdica, a pesar de su gran seguridad[7], no está exento de provocar reacciones cardiovasculares potencialmente mortales, que pueden requerir resucitación para su resolución.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Chareonthaitawee P, Wells-Askew J. Overview of stress radionuclide myocardial perfusion imaging. En: Post TW (Ed.), UpToDate. Waltham, MA; 2015. [Citado 30/8/2016]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-stress-radionuclide-myocardial-perfusion-imaging.
2. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de regadenosón [online]. [Citado 30/8/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001176/WC500097100.pdf
3. Hussain N, Chaudhry W, Ahlberg AW, Amara RS, Elfar A, Parker MW *et al.* An assessment of the safety, hemodynamic response and diagnostic accuracy of commonly used vasodilator stressors in patients with severe aortic stenosis. J Nucl Cardiol. (pendiente de publicación, aceptado enero 2016)
4. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety Communications: FDA warns of rare but serious risk of heart attack and death with cardiac nuclear stress test drugs Lexiscan (regadenoson) and Adenoscan (adenosine) [online]. [Citado 30/8/2016]. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm375654.htm.
5. Rosenblatt J, Mooney D, Dunn T, Cohen M. Asystole following regadenoson infusion in stable outpatients. J Nucl Cardiol. 2014;21(5):862-8.
6. Grady EC, Barron JT, Wagner RH. Development of asystole requiring cardiac resuscitation after the administration of regadenoson in a patient with pulmonary fibrosis receiving n-acetylcysteine. J Nucl Cardiol. 2011;18(3):521-5.
7. Ghimire G, Hage FG, Heo J, Iskandrian AE. Regadenoson: A focused update. J Nucl Cardiol. 2013;20(2):284-8.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo/How to cite this article:
Cristóbal Gutiérrez H, Martínez Callejo V, García de la Paz AM, Gómez Gómez D, Ochagavía Sufrategui M, Valero Domínguez M, et al. Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (Hypericum perforatum o hierba de San Juan). Farm Hosp. 2017;41(4):565-566.

CASOS CLÍNICOS

Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)

Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract sweets

Héctor Cristóbal Gutiérrez[1], Virginia Martínez Callejo[1], Ana María García de la Paz[1], David Gómez Gómez[1], María Ochagavía Sufrategui[1], Marta Valero Domínguez[1], M.ª de las Mercedes Colorado Araujo[2], Elena Vejo Puente[3]

[1]Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. [2]Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. [3]Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
h.cristobalgutierrez@gmail.com
(Héctor Cristóbal Gutiérrez)

Recibido el 21 de febrero de 2017;
aceptado el 11 de abril de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10777

Introducción

Unos de los factores que explican el gran consumo de los productos de herboristería es su percepción como seguros por el hecho de ser "naturales e inofensivos", asociándose con una menor presencia de efectos adversos. Sin embargo, los pacientes desconocen que muchas de estas sustancias pueden no estar exentas de efectos adversos e interacciones farmacológicamente activas. En este caso clínico se describe el caso de un paciente que presentó concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus tras haber consumido caramelos que contenían extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan) (HSJ), interrelación hallada tras una exhaustiva entrevista clínica farmacéutica sobre la dispensación de la medicación.

Descripción del caso

Varón de 66 años, diagnosticado en agosto de 2010 de síndrome mielodisplásico, sometido en junio de 2011 a un ALO-Trasplante de Médula Ósea (TMO) de donante no emparentado (DnE) 10/10, que presentó como principales complicaciones: Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) crónico esclerodermiforme e insuficiencia renal crónica en relación con el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus tras el ALO-TMO.

En julio de 2016, tras clínica evidente secundaria a la morfea en placas localizada a nivel suprapúbico, se solicitó el tratamiento con everólimus vía oral en base a la evidencia científica de eficacia en EICH crónico esclerodermiforme[1], con una posología de 0,5 mg/12h y unas concentraciones sanguíneas terapéuticas objetivo de 3-8 mcg/l[1, 2], determinadas mediante inmunoanálisis turbidimétrico homogéneo por partículas.

La descripción temporal del caso, así como las concentraciones sanguíneas de everólimus en función de la dosis, y su evolución tras el comienzo de la ingesta de los caramelos Isla® se describe en la Figura 1.

Ante las anomalías en las últimas concentraciones sanguíneas de everólimus, en la entrevista clínica farmacéutica con el paciente previa a la dispensación de la medicación desde la farmacia hospitalaria se reevaluó el grado de adherencia del paciente al tratamiento, siendo en todo momento del 100%. Tras descartar una posible mala adherencia y comprobar la ausencia de interacciones con su medicación domiciliaria, finalmente se preguntó explícitamente sobre la toma de otro tipo de sustancias de diferente naturaleza, como homeopatía o productos de herboristería. En ese momento el paciente manifestó el reciente uso de un producto de herboristería, caramelos de origen alemán (Isla Cassis®)[3]. Confirmó la toma de ocho caramelos al día, en función de la sintomatología, para aliviar la tos, desarrollada en el periodo de tiempo en el que se habían alcanzado las concentraciones sanguíneas terapéuticas objetivo. Tras revisar toda la información del producto acerca de su contenido, se observó la presencia de extracto de HSJ ("*schwarzer Johannisbeer-Extrakt y schwarzes Johannisbeer-Aroma*"). En ese momento, se recomendó su suspensión dada la potencial interacción existente y se comentó el caso con su hematólogo responsable.

Días más tarde, el everólimus fue suspendido en relación con una sepsis de origen respiratorio y un dudoso cuadro de toxicidad pulmonar asociado al fármaco[4,5], sin descartar un posible EICH pulmonar. Esta suspensión impidió obtener nuevas concentraciones sanguíneas de everólimus, así como valorar la esperada recuperación de las mismas.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

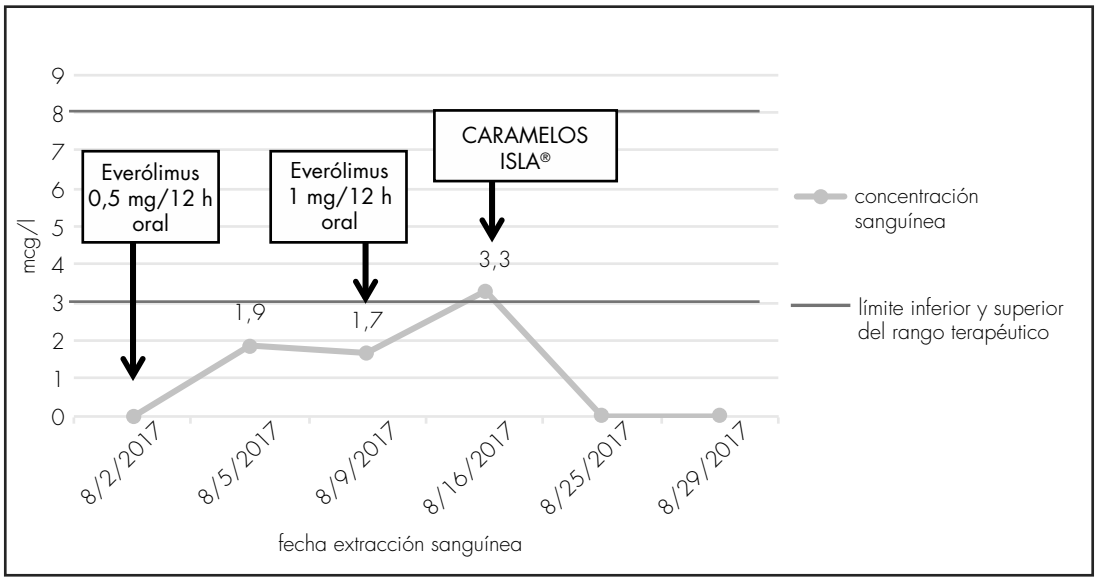


Figura 1.

Tabla 1. Descripción temporal del caso con las dosis de everólimus empleadas en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas desde el inicio del tratamiento hasta su suspensión.

Fecha	Concentración sanguínea Rango terapéutico: 3-8 mcg/l	Dosis	Observaciones
02/08/2016	Inicio everólimus		
05/08/2016	1,9 mcg/l	0,5 mg/12 h	
09/08/2016	1,7 mcg/l	0,5 mg/12 h	↑ dosis everólimus a 1mg/12 h
16/08/2016	3,3 mcg/l	1 mg/12 h	
17/08/2016	**Toma de CARAMELOS ISLA®: 2 caramelos, 4 veces al día**		
25/08/2016	0 mcg/l	1 mg/12 h	Se recomienda suspensión de **CARAMELOS ISLA®**
29/08/2016	Ingreso por fiebre (>38 °C), disnea progresiva y tos no productiva de varias semanas de evolución Suspensión de everólimus		

Discusión

Los extractos de hipérico contienen hipericina, pseudohipericina y flavonoides, compuestos con demostrada actividad inductora enzimática del CYP1A2, CYP3A4 y glicoproteína P (gp-P), por lo que su administración junto a fármacos que utilizan esta vía, como es el caso del everólimus[5], puede traducirse generalmente en una disminución de su efecto terapéutico, no recomendándose su uso conjunto.

Este caso demuestra la importancia del farmacéutico en la entrevista clínica con el paciente previa a la dispensación de la medicación. Una revisión completa de todos los productos, tanto medicamentos como productos alternativos, que el paciente maneja es vital para detectar potenciales interacciones de diferente naturaleza (medicamentosas y/o medicamento-producto) responsables de efectos tóxicos o pérdida de eficacia terapéutica. Para evitar estas interacciones de forma preventiva es importante que durante la primera entrevista clínica farmacéutica con el paciente se remarque la importancia de comunicar a los profesionales sanitarios la toma de cualquier producto ajeno al tratamiento prescrito, con el fin de alcanzar una respuesta óptima al tratamiento, en términos de eficacia y seguridad.

Bibliografía

1. Jedlickova Z, Burlakova I, Bug G, Baurmann H, Schwerdtfeger R, Schleuning M. Therapy of Sclerodermatous Chronic Graft-Versus-Host Disease with Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:657-63.
2. van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation. Transplant Reviews (Orlando). 2017.
3. Información del producto Isla Cassis®. Enero de 2017. Disponible en: http://gebrauchs.info/produkt/03397699/Engelhard-Arzneimittel-GmbH-und-Co.-KG-ISLA-CASSIS-Pastillen-60-St
4. Baas MC, Struijk GH, Moes DJ, van den Berk IA, Jonkers RE, de Fijter JW, van der Heide JJ, van Dijk M, ten Berge IJ, Bemelman FJ. Interstitial pneumonitis caused by everolimus: a case-cohort study in renal transplant recipients. Transpl Int. 2014;27(5):428-36.
5. Certican® (Everólimus) 0,5 mg comprimidos [Ficha técnica]. Novartis Farmacéutica, S.A. Enero 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/66006/FichaTecnica_66006.html

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo/How to cite this article:
Gutiérrez-Valencia M, Martínez-Velilla N. Deprescripción, ¿de qué estamos hablando? Farm Hosp. 2017;41(4):567-568.

CARTAS AL DIRECTOR

Deprescripción, ¿de qué estamos hablando?

Deprescription, what are we talking about?

Marta Gutiérrez-Valencia[1,2], Nicolás Martínez-Velilla[1,2]

[1]Servicio de Geriatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra. [2]Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra. España.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
marta.guva@gmail.com
(Marta Gutiérrez-Valencia)

Recibido el 9 de febrero de 2017;
aceptado el 28 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10768

Sra. Directora:

El término *de(s)prescripción* ha sido incluido recientemente como descriptor MeSH (Medical Subject Heading) en el tesauro editado por la National Library of Medicine. Su inclusión es una señal más de la gran difusión que ha alcanzado entre profesionales y organizaciones sanitarias. La *deprescripción* ha conseguido atraer la atención sobre el problema de la polifarmacia, generando corrientes de instituciones y profesionales que trabajan intensamente para atajarla. Sin embargo, este término plantea ciertas controversias o ambigüedades que consideramos que es necesario abordar.

La existencia de dos variantes en castellano presenta el primer conflicto (*desprescripción vs deprescripción*). Ambos prefijos son aceptados, pero los Descriptores en Ciencias de la Salud se han decantado por la forma *deprescripción*, que parece haber alcanzado mayor difusión, tal vez por su similitud con el original, para evitar secuencias de sonidos similares o porque así lo utilizan las publicaciones más importantes en nuestro idioma que han teorizado sobre ello.

La falta de consenso en la definición supone tal vez el inconveniente más importante (Tabla 1). Woodward fue el primero en introducir el término en 2003 (en inglés, *deprescription*)[1]. Otros autores como Le Couteur[2] o Thompson[3] proponen posteriormente sus propias definiciones, añadiendo características como el tipo de medicamentos retirados o el objetivo esperado. Scott[4] o Rodríguez-Pérez[5] lo orientaron más hacia el proceso subyacente, introduciendo nuevos matices. Gavilán[6] va más allá y habla de *desmontaje*, incluyendo incluso la adición de fármacos. Reeve *et al.*[7], conscientes

Tabla 1. Definiciones de deprescripción.

Autor	Año	Definición
Woodward[1]	**2003**	Reducción de medicamentos en las personas mayores para lograr mejores resultados en salud.
Le Couteur *et al.*[2]	**2011**	Cese de un tratamiento de larga duración bajo la supervisión de un profesional médico.
Thompson y Farrell[3]	**2013**	Proceso de disminución progresiva, detención, descontinuación o retirada de fármacos, con el objetivo de gestionar la polifarmacia y mejorar los resultados.
Gavilán-Moral *et al.*[6]	**2012**	Proceso de desmontaje de la prescripción de medicamentos por medio de su revisión, que concluye con la modificación de dosis, sustitución o eliminación de unos fármacos y adición de otros.
Scott *et al.*[4]	**2015**	Proceso sistemático de identificación y suspensión de medicamentos en situaciones en que los daños existentes o potenciales superan los beneficios en el contexto del objetivo en la atención de un paciente individual, su situación funcional, esperanza de vida, y sus valores y preferencias.
Rodríguez-Pérez *et al.*[5]	**2015**	Proceso de revisión y evaluación del plan terapéutico a largo plazo, con el objetivo de suspender, sustituir o modificar la dosis de esos fármacos (que fueron prescritos adecuadamente) que bajo ciertas condiciones clínicas pueden considerarse innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable.
Reeve *et al.*[7]	**2015**	Proceso de retirada de una medicación inadecuada, supervisado por un profesional sanitario con el objetivo de manejar la polifarmacia y mejorar resultados.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

de las implicaciones de la falta de estandarización para la investigación, la práctica clínica y la comunicación entre profesionales, realizaron una acertada revisión sistemática sobre la definición de deprescripción, proponiendo en base a sus resultados esta definición: *"proceso de retirada de una medicación inadecuada, supervisado por un profesional sanitario con el objetivo de manejar la polifarmacia y mejorar resultados"*[7].

Más allá de este intento de consenso, se extrae de las definiciones cierta ambigüedad, y una dificultad a la hora de discernir si el término hace referencia al objetivo, al proceso o al resultado que puede llevar a confusión. La deprescripción –se puede intuir– no se refiere únicamente a la mera suspensión de medicamentos, sino que lleva intrínseca una intencionalidad, un proceso consciente e individualizado. Parece percibirse también que, del mismo modo que la polifarmacia no es solo un problema cuantitativo, la solución no pasa únicamente por retirar medicamentos, y la realidad de su manejo es mucho más amplia y compleja. Pero creemos que sería conveniente que en lugar de forzar las definiciones para reflejar este hecho, impulsáramos términos ya existentes que, englobando también la deprescripción, expresan con mayor precisión o coherencia el concepto que quieren transmitir y la realidad de la práctica clínica. Por ejemplo, la *optimización o adecuación del tratamiento* pueden definir mejor el objetivo y englobar problemas y soluciones más amplias que la retirada de medicamentos; y otros conceptos como la *revisión de la medicación* se centran en el proceso para lograr los objetivos anteriores. Además, al expresarse en positivo, estos términos podrían ser más fáciles de aceptar de forma natural por profesionales y pacientes como intervenciones que buscan aportar valor, en contraposición al planteamiento en negativo del término deprescripción, que podría transmitir involuntariamente connotaciones economicistas o ageístas.

La comunicación y el lenguaje son parte de nuestras herramientas de trabajo, y con ellos construimos también nuestra realidad. Unificar términos y conceptos es clave para seguir avanzando hacia un rumbo común. Animamos, por tanto, a fijar un término de uso preferente en español que facilite la homogeneidad, aceptar la definición propuesta por Reeve a falta de un mayor consenso y ser precisos en nuestro lenguaje, refiriéndonos a la deprescripción cuando corresponda, sin desplazar el uso adecuado de otros términos.

Declaración de autoría

M. Gutiérrez-Valencia y N. Martínez-Velilla han contribuido a la concepción y diseño de este manuscrito y su redacción, y han aprobado la versión final para su publicación.

Financiación

La autora M. Gutiérrez-Valencia recibió la beca del IV Programa Post-Formación Sanitaria Especializada otorgada por el Complejo Hospitalario de Navarra. Este organismo no ha tenido ningún papel en la concepción, redacción o el envío para publicación de este manuscrito.

Conflictos de intereses

Declaramos la ausencia de cualquier tipo de conflicto de interés.

Referencias

1. Woodward MC. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. Journal of Pharmacy Practice and Research. 2003;33:323-328.
2. Le Couteur D, Gnjidic D, McLachlan A. Deprescribing. Australian Prescriber. 2011;34:182-185.
3. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? Can J Hosp Pharm. 2013;66:201-202.
4. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, *et al.* Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA. 2015;175:827-834.
5. Rodriguez Perez A, Alfaro Lara ER, Nieto Martin MD, Ruiz Cantero A, Santos Ramos B. Deprescribing in patients with multimorbidity: a necessary process. Eur J Intern Med. 2015;26:e18-19.
6. Gavilan-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jimenez-de Gracia L, Gomez Santana MC. Ancianos frágiles polimedicados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2012;47:162-167.
7. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. Br J Clin Pharmacol. 2015;80:1254-1268.

Farmacia Hospitalaria 2017
| Vol. 41 | N° 4 | 569 - 570 |

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo/How to cite this article:
Torres-Bondia FI, Parada-Saavedra FJ, Fernández-Armenteros JM, Schoenenberger-Arnaiz JA. Calcifilaxis no urémica mediada por acenocumarol. Farm Hosp. 2017;41(4):569-570.

CARTAS AL DIRECTOR

Calcifilaxis no urémica mediada por acenocumarol

Non-uremic calciphylaxis due to acenocoumarol

Francisco Ignacio Torres-Bondia[1], Federico Javier Parada-Saavedra[2], Josep Manel Fernández-Armenteros[3], Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz[4]

[1]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova/IRBLleida. Hospital Universitario Santa María, Lleida. [2]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida. [3]Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova/IRBLleida. [4]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova/IRBLleida. España.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
ftorres@gss.scs.es
(Francisco Ignacio Torres Bondia)

Recibido el 18 de febrero de 2017;
aceptado el 28 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10775

Sra. Directora:

La calcifilaxis es una patología descrita en pacientes con enfermedad renal avanzada y trasplantados renales. Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas dolorosas debido a la calcificación de arterias dermoepidérmicas. También se ha descrito en pacientes sin enfermedad renal. Se estima una prevalencia del 1-4%[1].

Su etiopatogenia es mal conocida. Alteraciones del metabolismo mineral (fósforo y aluminio séricos elevados, hipocalcemia, hiperparatiroidismo y deficiencia de vitamina D), comorbilidades (diabetes mellitus, obesidad, enfermedades autoinmunes, coagulopatías, hepatitis alcohólica y malnutrición proteica) o tratamientos farmacológicos (suplementos de calcio, quelantes de fosfato, vitamina D, anticoagulantes orales, corticoides y suplementos de hierro) se han identificado como factores de riesgo[1].

El tratamiento se basa en la cura de las úlceras, analgesia, control del metabolismo mineral, tiosulfato sódico intravenoso y control de los factores de riesgo[1].

Describimos un caso de calcifilaxis asociada a acenocumarol en un paciente sin enfermedad renal.

Varón de 80 años, con antecedentes de dislipemia, reflujo gastroesofágico, adenoma de colon libre de enfermedad y sin tratamiento, hipertensión arterial tratada con lisinopril/hidroclorotiazida, 20 mg/12,5 mg cada 24 h e hiperuricemia controlada con alopurinol, 100 mg cada 24 h. Sin enfermedad renal.

Tras episodio de trombosis venosa profunda secundaria a intervención quirúrgica, inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular, que posteriormente se cambió a acenocumarol.

Tres meses después del inicio con acenocumarol el paciente desarrolló ulceración en la región poplítea (Figura 1).

La biopsia epitelial determinó el diagnóstico de calcifilaxis. Ante la sospecha de etiología medicamentosa por acenocumarol, se cambió a heparina de bajo peso molecular, suspendida posteriormente por no presentar riesgo de tromboembolismo. Se trató con tiosulfato sódico al 20%, 15 g intravenoso 3 días por semana. Las úlceras se resolvieron tras seis meses de tratamiento. Tanto al diagnóstico como al final del tratamiento los parámetros analíticos y el estado nutricional fueron óptimos. El paciente no desarrolló ningún efecto adverso ni desequilibrio metabólico secundario al tratamiento con tiosulfato sódico. Tras la finalización del tratamiento no recidivaron las úlceras.

Figura 1. *Úlcera en pierna. Presencia de úlcera supramaleolar de aspecto reticulado purpúreo.*

Al aplicar el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia[2] se estimó una relación de causalidad probable entre el acenocumarol y la calcifilaxis.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

La bibliografía revisada incluyó series de casos asociados a tratamiento con warfarina[3-4]. Igualmente que en nuestro paciente, los valores de creatinina sérica, calcio, fósforo y hormona paratiroidea fueron normales. El tiosulfato sódico fue la opción terapéutica utilizada en la calcifilaxis, tanto en la asociada con warfarina como en la asociada a insuficiencia renal.
La patogénesis no es bien conocida. Se sugiere que la warfarina podría promover la calcificación vascular mediante la inhibición de proteínas dependientes de la vitamina K[5].
En conclusión, nuestro caso es importante por varias razones. La primera porque se trata de un raro caso de calcifilaxis por acenocumarol. La segunda porque al tratarse de una patología grave y al ser el acenocumarol un tratamiento prevalente, se debe mantener un alto grado de sospecha de calcifilaxis no urémica ante lesiones cutáneas en pacientes sin enfermedad renal y sin otros factores de riesgo. Y tercero por el éxito en la resolución tras la retirada del acenocumarol y el posterior tratamiento con tiosulfato sódico.

Declaración de autoría

Declaro que el autor responsable ha realizado la escritura del artículo.
El resto de autores han contribuido tanto en la recogida de datos como en la escritura del artículo y su posterior revisión y aprobación final.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, *et al.* Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. Am J Kidney Dis. 2015;66:133-46.
2. Aguirre C, García M. [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. Med Clin. 2016;18;147(10):461-64.
3. Yu WY, Bhutani T, Kornik R, Pincus LB, Mauro T, Rosenblum MD, Fox LP. Warfarin-Associated Nonuremic Calciphylaxis. JAMA Dermatol. 2017;153(3):309-14.
4. Huilaja L, Turpeinen M, Tokola H, Kauma H, Tasanen K, Ikäheimo R. Warfarin-induced calciphylaxis in patients with normal renal function. J Clin Pharm Ther. 2016;41(4):449-52.
5. Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. Thromb Haemost. 2008;100(4):593-603.

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo/How to cite this article:
Achau Muñoz R, Gaspar Carreño M, Ponce Sillas A, Márquez Peiró JF, Agún González JJ, Santos Sánchez JC. ¿Podemos hablar de la existencia de "productos sanitarios peligrosos"? Farm Hosp. 2017;41(4):571-572.

CARTAS AL DIRECTOR

¿Podemos hablar de la existencia de "productos sanitarios peligrosos"?

Can we talk about the existence of "hazardous medical devices"?

Rubén Achau Muñoz[1], Marisa Gaspar Carreño[1], Ana Ponce Sillas[1], Juan Francisco Márquez Peiró[2], Juan José Agún González[3], José Cristóbal Santos Sánchez[4]

[1]Servicio de Farmacia, Hospital Intermutual de Levante, Valencia. [2]Servicio de Farmacia, Hospital VITHAS Perpetuo Socorro, Alicante. [3]Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Hospital Intermutual de Levante, Valencia. [4]Dirección Médica, Hospital Intermutual de Levante, Valencia. España.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
rachau@hilevante.com
(Rubén Achau Muñoz)

Recibido el 9 de marzo de 2017;
aceptado el 11 de abril de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10794

Sra. Directora:

En el año 2004, el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) definió el término medicamento peligroso (MP)[1]. Paralelamente, el NIOSH publicó un listado de MP, que ha ido actualizando periódicamente[2]. En base a la información del NIOSH, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) publicó, en septiembre de 2016, el Documento Técnico "Medicamentos Peligrosos. Medidas de Prevención para su preparación y administración"[3], donde se recogen las medidas de protección que deben adoptarse para una manipulación segura de los MP por los profesionales sanitarios. No obstante, los documentos del NIOSH y del INSHT no recogen otros productos y compuestos con los criterios de peligrosidad en humanos definidos para los MP.

Así, existen multitud de productos sanitarios que contienen compuestos potencialmente peligrosos para la salud de los profesionales sanitarios y que, por tanto, deben de manipularse con una serie de medidas de protección. En esta línea se realizó una revisión de la composición de los productos sanitarios incluidos en el hospital, contrastándola con el listado de compuestos evaluados y clasificados por la International Agency for Research on Cancer (IARC)[4] en cuanto a su potencial carcinógeno. De un total de 776 productos sanitarios, 47 (6,1%) contienen algún compuesto incluido en el listado de compuestos evaluados por la IARC. De estos 47, la mayoría (44) contienen compuestos clasificados en el grupo 3 (el compuesto no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad en humanos), por lo que no requieren medidas de protección adicionales para su manipulación. No obstante, 2 contienen compuestos del grupo 2B (el compuesto es posiblemente carcinógeno en humanos) y 1 contiene compuestos del grupo 1 (agente cancerígeno), por lo que requieren medidas de protección para su manipulación. La clasificación de potencial carcinógeno de la IARC, los productos sanitarios que contienen compuestos con potencial carcinógeno y las medidas implementadas en cada caso se recogen en la Tabla 1.

Aunque del total de productos sanitarios incluidos en nuestro hospital solo un pequeño porcentaje contiene compuestos con potencial carcinógeno, pueden tener un importante efecto sobre la salud de los profesionales. Por ello, y de una manera similar a la selección y evaluación de medicamentos, se debe evaluar también la potencial peligrosidad de los productos sanitarios incluidos en cada centro e implementar medidas para garantizar la seguridad de los profesionales que van a utilizarlos.

Declaración de autoría

El autor responsable asegura que todas las personas incluidas como autores han participado en el diseño del trabajo, la recogida y el análisis de la información, la redacción y escritura del artículo y su posterior aprobación para su publicación y, por tanto, se cumplen las condiciones requeridas para la presentación de manuscritos a revistas. Asimismo, no se excluye a ninguna persona que hubiera participado en lo anteriormente citado.

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 no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Tabla 1. Categoría IARC, productos sanitarios, compuestos químicos y medidas implementadas en base a su potencial carcinógeno.

Categoría IARC	Definición categoría IARC	Número de productos sanitarios	Producto sanitario	Compuesto químico incluido en la lista IARC	Medidas implementadas
1	El agente es carcinógeno en humanos	1	Formol 10%, garrafa 5 litros	Formaldehído	Medidas de minimización de la exposición: • Identificación como producto sanitario con potencial carcinógeno. • Adquisición de formaldehído 3,7-4% en envases de pequeño volumen listo para su uso. • Manipular con doble guante, bata y mascarilla. • Existen en el mercado presentaciones herméticas de formaldehído listo para su uso; no obstante, el volumen de estas presentaciones no es óptimo para la tipología de las muestras de nuestro centro. • Desechar en contenedores para residuos sanitarios del grupo IV.
2A	El agente es probablemente carcinógeno en humanos	0	-	-	-
2B	El agente es posiblemente carcinógeno en humanos	2	RS-Blue® 0,05% 0,7ml jeringa precargada	Azul tripán	• Identificación como producto sanitario con potencial carcinógeno. • Administrar con doble guante, bata y mascarilla. • Desechar en contenedores para residuos sanitarios del grupo IV.
			Ala Trypan® 1mg/ml 0,5ml jeringa precargada	Azul tripán	• Identificación como producto sanitario con potencial carcinógeno. • Administrar con doble guante, bata y mascarilla. • Desechar en contenedores para residuos sanitarios del grupo IV.
3	No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos	44	No procede	No procede	No procede
4	Probablemente no carcinógeno en humanos	0	No procede	No procede	No procede

Financiación

Los autores declaran no haber contado con ningún tipo de financiación externa para la realización del trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses que pudiese afectar a la redacción de este artículo.

Referencias

1. NIOSH [2004]. NIOSH alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. NIOSH [2016]. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138).
3. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Documento Técnico: Medicamentos Peligrosos. Medidas de Prevención para su preparación y administración. 1ª edición. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016.
4. International Agency for Research on Cancer. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–117. Lyon: International Agency for Research on Cancer [actualizada en 22 de diciembre 2016; acceso 28 de febrero de 2017]. Disponible en: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf